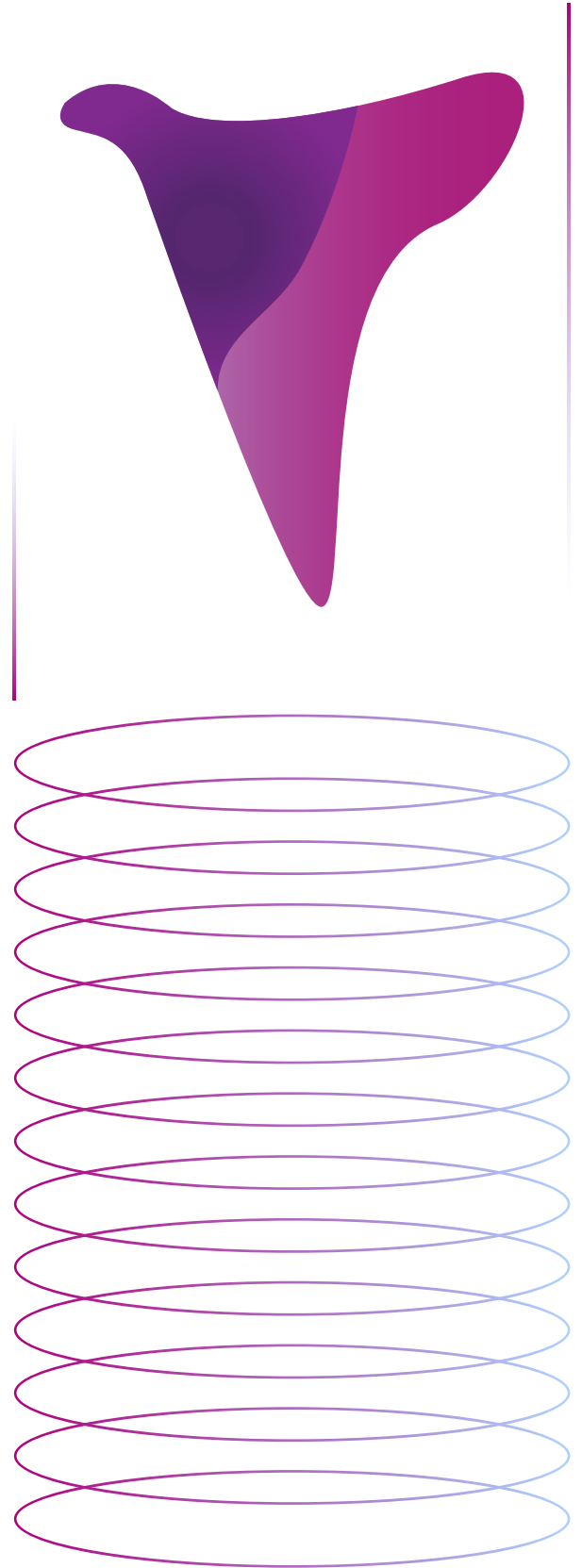


# SALUD DE LA MUJER

*Enfoque interdisciplinario  
de su proceso de atención*



**ORLANDO A. FORESTIERI  
ALFREDO URANGA**



CÁTEDRA LIBRE DE  
**SALUD DE LA MUJER**

SECRETARÍA DE  
ARTE Y CULTURA



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# SALUD DE LA MUJER



**Enfoque interdisciplinario de su  
proceso de atención**



CÁTEDRA LIBRE DE  
**SALUD DE LA MUJER**



Salud de la mujer : enfoque interdisciplinario de su proceso de atención / Orlando Ángel Forestieri ... [et al.]; coordinación general de Orlando A. Forestieri ; Alfredo Uranga ; prólogo de Roberto Castaño ... [et al.]. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas, 2022.  
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-950-34-2194-9

1. Medicina. 2. Ginecología. 3. Obstetricia. I. Forestieri, Orlando Ángel. II. Forestieri, Orlando A., coord. III. Uranga, Alfredo, coord. IV. Castaño, Roberto, prolog.

CDD 613.0424

Compiladores y coordinación general: PROF. DR. ORLANDO ÁNGEL FORESTIERI y PROF. DR. ALFREDO URANGA

Diseño de tapa: DCV AGUSTÍN FORESTIERI

Edición, corrección y maquetación: ESP. ANALÍA PINTO

Puesta en línea: SEDICI

Esta obra está bajo una licencia CC-BY-NC-SA



# **SALUD DE LA MUJER**

**Enfoque interdisciplinario de su  
proceso de atención**

**ORLANDO A. FORESTIERI**

**ALFREDO URANGA**

*Compiladores*



CÁTEDRA LIBRE DE  
**SALUD DE LA MUJER**



# Índice

Prólogos .....	15
Agradecimientos .....	26
<b>I. ATENCIÓN CENTRADA EN LA PACIENTE .....</b>	<b>28</b>
La medicina que vivimos .....	29
Medicina del siglo XXI .....	29
Relación médico-paciente: la obligación de informar e informarse .....	42
Salud sexual y reproductiva: reto para el logro de las metas del desarrollo sostenible .....	47
Atención centrada en la persona .....	62
<b>II. EDUCACIÓN MEDICA .....</b>	<b>82</b>
e-Learning en educación médica .....	83
Códigos QR en educación médica .....	145
¿Qué es una tesis? .....	191
<b>III. GINECOLOGÍA .....</b>	<b>207</b>
Eje hipotálamo-hipófisis-ovario .....	208
Ginecología ambulatoria .....	270
Abordaje de la consulta en ginecología infanto juvenil .....	280
Motivos de consulta más frecuentes en ginecología infanto juvenil .....	297

---

Enfoque de la atención de la mujer en edad reproductiva .....	321
Miomatosis uterina .....	331
Sangrado uterino anormal (SUA) .....	350
Infección urinaria en la mujer .....	381
Dolor pélvico crónico: endometriosis .....	396
Consenso IDEA: Estudio ecográfico de la endometriosis profunda .....	410
Endoscopia ginecológica: nuevas perspectivas en la patología benigna .....	429
Abdomen agudo en ginecología .....	473
Embarazo ectópico .....	490
Evaluación y manejo de masas anexiales .....	507
Estrategias en políticas de planificación familiar .....	546
Anticoncepción hormonal y COVID-19 .....	555
El tejido adiposo: su papel en disfunciones endocrino-metabólicas .....	581
Hiperprolactinemia .....	616
Medicina reproductiva .....	639
Neuroendocrinología y programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (SOP) .....	691
Transición a la menopausia .....	708
Climaterio: actualización .....	729
El nuevo rol de la vitamina D .....	758
Medicina del envejecimiento .....	767
Sexualidad en el envejecimiento .....	777
Aplicaciones del diagnóstico por imágenes en ginecología .....	793
Uroginecología .....	831
Prevención cuaternaria en ginecología oncológica .....	882
Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical .....	927
Cáncer de cuello uterino .....	981
Cáncer de endometrio .....	1006

Cáncer de mama	1040
Cáncer de ovario	1085
Cáncer de vulva	1138
Utilidad de la cirugía laparoscópica y robótica mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer ginecológico	1176
Salud mental de la mujer	1198
Salud bucodental de la mujer	1211
Mujer y discapacidad	1226
Ginecología y diversidad sexual	1232

#### **IV. OBSTETRICIA** 1259

Embriogénesis y placentación	1260
Adaptaciones fisiológicas al embarazo	1315
Semiología de la mujer gravídica	1351
Asesoramiento genético	1371
Aborto espontáneo y recurrente	1399
Asesoramiento y consulta preconcepcional	1428
Screening primer trimestre	1437
Hemorragia post-parto	1462
Control prenatal	1498
Evaluación de salud fetal anteparto	1554
Fármacos y embarazo	1590
Causas, ocurrencia y comorbilidades	1617
Embarazo múltiple	1650
Rotura prematura de membranas	1689
Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas	1720
RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino	1797
Prevención del parto prematuro	1811

Mortalidad fetal .....	1837
Preeclampsia y síndrome HELLP .....	1845
Infecciones de transmisión pre y perinatal .....	1884
Colestasis intrahepática del embarazo .....	2017
Salud integral materna en el cuarto trimestre: seguimiento postparto en el hogar y optimización de recursos disponibles en la comunidad .....	2034
<b>V. EJE PSICOSOCIOCULTURAL .....</b>	<b>2074</b>
Derechos de la mujer en tiempos del COVID-19 .....	2075
Derechos de la mujer: Derechos reproductivos .....	2093
La mujer en los órganos profesionales colegiados .....	2103
COVID-19 y condición femenina .....	2117
Acerca de la Querrela de las Mujeres .....	2131
Aportes sobre género y salud .....	2143
Género, salud, violencia intrafamiliar y ruta crítica en los casos de violencia de género .....	2149
Abordajes sociales sobre la salud y la práctica médica: la mirada antropológica, la entrega de resultados VPH+ y reflexiones... ..	2163
Salud sexual, anticoncepción y relaciones de género .....	2196
Discapacidad y salud mental .....	2204
Inclusión social y promoción social en la discapacidad .....	2213
<b>VI. METODOLOGÍA .....</b>	<b>2223</b>
El enfoque de riesgo en los cuidados materno-perinatales .....	2224
Evaluación de los procedimientos diagnósticos .....	2245
Aspectos metodológicos .....	2245
Síntesis de las evidencias científicas .....	2269





**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**SECRETARÍA DE ARTE Y CULTURA**  
**CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER**

Autoridades

**DIRECTOR: PROF. DR. ORLANDO A. FORESTIERI**

*Dr. en Medicina, Ex Prof. Titular de Ginecología (UNLP), Esp. Consultor en Ginecología, Esp. Universitario en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (Universidad Favaloro)*

**COORDINADOR ACADÉMICO: PROF. DR. EDUARDO JULIO SPINEDI**

*Dr. en Bioquímica, Investigador CONICET, Director de la Maestría en Endocrinología Ginecológica (UNLP)*

Consejo Asesor de Profesores (Argentina)

- 1. PROF. DRA. MÓNICA BEATRIZ BORNIA**  
*Abogada, Dra. en Ciencias Jurídicas, docente (UNLP)*
- 2. PROF. PSIC. MARÍA FERNANDA CISNERO**  
*Psicóloga, Prof. Facultad de Psicología (UNLP)*
- 3. PROF. DRA. AGOSTINA CURCIO**  
*Abogada, Coord. Rel. Internacionales, Docente (UNLP)*
- 4. PROF. DRA. LUCRECIA FORESTIERI**  
*Médica, Esp. en Ginecología, Esp. en Medicina Reproductiva, Docente de Ginecología y Farmacología Básica (UNLP)*
- 5. PROF. DRA. SILVIA GONZÁLEZ AYALA**  
*Dra. en Medicina, Ex Profesora Titular de Infectología (UNLP), Profesora (UCALP)*
- 6. PROF. DR. MARIANO GRILLI**  
*Dr. en Medicina, Esp. en Ginecología, Metodología de la Investigación*
- 7. PROF. DRA. RAQUEL ZULEMA KRAKOVER**  
*Dra. en Medicina, Esp. en Ginecología, Esp. en Sexualidad Humana*
- 8. PROF. DR. JOSÉ LUIS MANSUR**  
*Médico, Esp. en Endocrinología, Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis*
- 9. PROF. DR. GUSTAVO MARÍN**  
*Dr. en Medicina, Esp. en Salud Pública, Prof. Titular Salud Comunitaria (UNLP)*
- 10. PROF. DRA. ADRIANA MOISO**  
*Dra. en Medicina, Magister en Salud Pública, Prof. Titular Salud Pública (UNLP)*
- 11. PROF. DRA. CONSTANZA PEDERSOLI**  
*Dra. en Ciencias de la Educación (UNLP)*
- 12. PROF. DR. HORACIO PRACILIO**  
*Médico, Esp. en Salud Pública (UNLP, UNICEN)*
- 13. PROF. DR. JUAN JOSÉ REICHENBACH**  
*Médico Pediatra, Prof. Adjunto Pediatría (UNLP)*

**14. PROF. DR. HUGO ESTANISLAO SCAGLIA †**  
Bioquímico, Esp. en Endocrinología  
Ginecológica

**15. PROF. DR. OSVALDO M. SPINELLI**  
Médico, Esp. en Patología, Prof.  
Titular de Informática Médica  
(UNLP)

**16. PROF. DR. ALFREDO URANGA**  
Médico, Esp. Universitario en  
Obstetricia y Medicina Perinatal  
(UNLP)

#### Consejo Asesor de Profesores por el Exterior

**1. PROF. DR. ARTURO ACHARD ALGORTA**  
Médico, Ex Jefe Servicio de  
Endoscopia Ginecológica, Hospital  
Pereira Rosell (Montevideo,  
Uruguay)

**2. DRA. LAURA ELENA ANDRADE**  
PhD Biología (UBA), Investigadora  
en Duke University, Durham  
(Carolina del Norte, USA)

**3. PROF. DR. RICARDO H. FESCINA RIPOLL**  
Dr. en Medicina (UBA), Director  
ejecutivo FLASOG, Vicepresidente  
FLAMO, ex Asesor POS/OMS  
(Washington, USA) (Montevideo,  
Uruguay)

**4. PROF. LIC. SAVERIO FORESTIERO**  
Lic. en Biología, Universidad La  
Sapienza (Roma, Italia), Prof.  
Agregado Universidad Roma Tor  
Vergata (Roma, Italia)

**5. PROF. DR. LUIGI MONTEVECCHI**  
Médico Ginecólogo, Instituto  
Nacional del Cáncer (Milán, Italia),  
Endoscopia Ginecológica (Roma,  
Italia)

**6. PROF. DR. EDGAR IVÁN ORTIZ LIZCANO**  
Médico, Prof. Ginecología y  
Obstetricia, Universidad Valle de  
Cali (Colombia), ex Asesor  
OPS/OMS

#### Cuerpo Académico

**1. DRA. GUILLERMINA AMBROSIS**  
Médica Ginecóloga, Hospital  
Italiano (La Plata)

**2. DR. RUBÉN ALEJANDRO BAGLIVO**  
Médico, Esp. Ginecología y  
Obstetricia (La Plata)

**3. LIC. ANA JULIA CAPORALE**  
Lic. y Prof. en Trabajo Social (UNLP)

**4. LIC. LUIS CAPORALE**  
Psicólogo Clínico, Esp. en  
Adicciones (UNLP)

**5. DRA. ROMINA COSTANZO**  
Médica, Esp. en Uroginecología  
(UBA), Hospital Penna (CABA)

**6. DRA. PAMELA DI MEGLIO**  
Médica, Esp. en Ginecología,  
Hospital Italiano (La Plata)

**7. DRA. LUJÁN DONECQ**  
Médica, Esp. en Ginecología,  
Hospital Italiano (La Plata)

**8. DRA. MÓNICA ERMINI**  
Médica, Esp. en Obstetricia y  
Medicina Perinatal, Hospital  
Italiano (La Plata)

**9. DRA. PAULA FERNÁNDEZ RAONE**  
Médica, Esp. en Ginecología,  
Mastología (UNLP), Hospital  
italiano (La Plata)

**10. PROF. DRA. SILVIA FERRONI**  
Médica, Esp. en Ginecología, Salud  
Sexual y Reproductiva, Prof.  
(UCALP)

**11. MARÍA JOSÉ FILPE**  
Médica, Esp. en Ginecología,  
Hospital Italiano (La Plata)

- 12. DRA. DANIELA FLAIM**  
Médica, Esp. Ginecología y Obstetricia, Hospital Italiano (La Plata)
- 13. DCV AGUSTÍN FORESTIERI**  
Diseñador en Comunicación Visual (UNLP)
- 14. DR. IGNACIO FORESTIERI**  
Médico, Esp. en Psiquiatría y Psicología Médica, Poder Judicial (La Plata)
- 15. DRA. VALENTINA GIORDANI**  
Médica, Esp. en Ginecología, Urología Ginecológica, Hospital Italiano (La Plata)
- 16. DRA. MARIELA LIBERATI**  
Médica, Esp. en Obstetricia, Hospital Italiano (La Plata)
- 17. DR. EDUARDO MAZZUCHELLI**  
Médico, Esp. en Ginecología, Endoscopia Ginecológica (La Plata)
- 18. LIC. LUCÍA IRUPÉ MÉNDEZ**  
Psicóloga (UNLP)
- 19. MAG. FLORENCIA MONTIEL MORALES**  
Abogada (UNLP), Magister en Género (FLACSO)
- 20. DRA. ROMINA MORENO**  
Médica, Esp. en Medicina Física y Rehabilitación (La Plata)
- 21. LIC. YANINA OBANDO FRANCO**  
Lic. en Trabajo Social (UNLP)
- 22. DRA. DOLORES OCAMPO**  
Médica, Ginecología Infante Juvenil, Hospital de Niños Sor María Ludovica (La Plata), Ginecóloga Infante Juvenil, Hospital Italiano (La Plata)
- 23. DRA. ALEJANDRA OROZCO**  
Médica, Esp. en Ginecología, Esp. en Mujer y Derechos Humanos (Islas Canarias, España)
- 24. LIC. GIMENA PALERMO**  
Antropóloga Social (UNLP)
- 25. DRA. FLORENCIA PEÑA**  
Médica, Esp. en Ginecología y Patología Vulvar, Hospital Italiano (La Plata)
- 26. MARÍA VIRGINIA PINEDA**  
Esp. en Ginecología, Hospital Italiano (La Plata)
- 27. DR. RAÚL PUCCI**  
Médico, Esp. en Ginecología, Dirección de Salud (UNLP), Abogado (UNLP)
- 28. DRA. MÓNICA REGO**  
Médica, Esp. en Ginecología, Hospital Rossi, Hospital Italiano (La Plata)
- 29. DRA. LILIANA G. REYES**  
Odontóloga, Esp. en Periodoncia (UNLP), Mg. en Ciencia Política (UNLP)
- 30. LIC. JOSEFINA ROSSI ELGUE**  
Lic. en Ciencia Política y Relaciones Internacionales (UCALP)
- 31. DRA. VIRGINIA ROSSI**  
Médica, Esp. en Ginecología, Hospital Italiano (La Plata)
- 32. DRA. LORENA SETIEN**  
Dra. en Comunicación Social (UNLP)
- 33. DRA. CAROLINA SOLER**  
Dra. en Antropología Social (UNLP)
- 34. DRA. MARÍA VERÓNICA TABOADA**  
Médica, Esp. en Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de Niños Sor María Ludovica (La Plata)
- 35. DR. ANTONIO TERRONES**  
Dr. en Ciencias de la Salud (UNLP), Médico Ginecólogo, Esp. en Ecografía (SAUMB)
- 36. DRA. MERCEDES URANGA**  
Médica, Esp. en Obstetricia y Medicina Fetal, Hospital Italiano (La Plata)
- 37. DRA. MARÍA PÍA ZGRABLICH**  
Médica, Esp. en Medicina Reproductiva (UNLP), Directora Médica Centro GESTAR (La Plata)



# Prólogos

---

SIEMPRE SE SOSTUVO QUE EL NACIMIENTO de un hijo es un hecho trascendental. Haber concluido y presentado un libro conlleva, comparativamente, un momento genésico y una satisfacción compartida.

Precisamente prologar una obra participativa sobre la salud de la mujer, con un sentido integral sobre ella, otorga una responsabilidad singular, como también lo fue previamente idealizar una entidad académica representativa de las mujeres.

En 2019, se creó la Cátedra Libre de Medicina de la Mujer de la Universidad Nacional de La Plata. Con el transcurrir del tiempo y en función de la identidad universitaria de los miembros que se fueron incorporando a ella, solicitamos la denominación actual de **Cátedra Libre de Salud de la Mujer**.

Profesionales de la Universidad Nacional de La Plata pertenecientes a las unidades académicas de Ciencias Médicas, Derecho y Ciencias Sociales, Humanidades y Ciencias de la Educación, Ciencias Naturales, Psicología, Comunicación Social, Artes y Trabajo Social constituyeron el pilar fundacional de la Cátedra. Debe destacarse la presencia de áreas que confluyen en un objetivo primario, como es el enfoque interdisciplinario de la salud de la mujer, su análisis, visibilidad y presencia.

Se configuró entonces una estructura que incluyó un Consejo Asesor de Argentina, un Consejo Asesor por el Exterior y un Cuerpo Académico que nos acompañan en forma permanente.

Con el transcurrir de la pandemia por COVID-19, la actividad académica se tornó dificultosa desde lo presencial, por lo que decidimos que la vía virtual sería la salida efectiva para la continuidad. Así se desarrolló en 2020 el **Congreso Internacional Virtual e Interdisciplinario de Salud de la Mujer**, expresión que nucleó a 2.500 inscriptos de todo el mundo.

Posteriormente, surgió la idea de escribir un libro que reuniera la mayoría de los ejes desarrollados en el Congreso, no en su totalidad por su estructura,

aunque sí con temáticas relacionadas directa o indirectamente con el título de la obra: *Salud de la Mujer. Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención*.

Significó entonces que autores de distintos estamentos académicos, tanto de Argentina como de otros países, aceptaran participar en una tarea de magnitud inesperada: la interdisciplinar.

Se ha dicho que el siglo XXI es el de la interdisciplina y entiendo que hemos cumplido la premisa. Desde patologías y problemas prevalentes de salud hasta temas no habitualmente desarrollados en tratados de Ginecología u Obstetricia, como ponencias desde los ángulos psicológicos, sociales, antropológicos, culturales y legales, el recorrido de esta obra es detallado, analítico, documentado y destaca por el tratamiento adecuado de cada uno de ellos.

El modelo biomédico de asistencia de la medicina ha sido debidamente superado por el modelo biopsicosocial. Tomando esta referencia se ordenó la obra en diferentes ejes que, entendemos, facilitarán y optimizarán la lectura, desde estudiantes a profesionales vinculados a las disciplinas abordadas.

Poder expresarnos como Cátedra, con la participación de autores de la Universidad Nacional de La Plata, como la invaluable participación de autores de diversos ámbitos académicos de nuestro país, y de América y Europa, es un valor agregado a la obra que nos enorgullece.

Haber concretado la tarea editorial fue posible mediante el apoyo incondicional de la Dra. **MARISA DE GIUSTI**, directora del SEDICI, repositorio institucional central de la UNLP, y de la referencista en SEDICI y especialista en Edición **ANALÍA PINTO**, a quienes expresamos nuestra gratitud.

Debo agradecer asimismo al Consejo Asesor de la Cátedra Libre de Salud Integral de la Mujer por Argentina, al Consejo Asesor por el Exterior y al Cuerpo Académico de la Cátedra, en especial a los doctores **ALFREDO URANGA**, y **HORACIO PRACILIO**, miembros del Consejo Asesor por Argentina, y **EDUARDO SPINEDI**, Coordinador Académico de la Cátedra, quienes estimularon desde siempre esta iniciativa.

Con la perspectiva puesta en el futuro, a pesar de que este libro expresa sensiblemente el transcurrir antes, durante y después de la pandemia por COVID-19, con el enfoque de las distintas disciplinas que lo integran, es también un libro de carácter sustentable con la convicción de que la Medicina es ciencia, pero también arte y espíritu.

Sin embargo, la fragmentación de la Medicina ha modificado sustancialmente esta última afirmación, por lo que la continuidad en su inserción social y en el contexto mundial reclama una Medicina de la Conservación, una expresión del conocimiento que permita avanzar en el conocimiento de la biodiversidad del planeta y la salud de los ecosistemas. Investigación, educación y bienestar de los seres humanos deben ser un continuo sustentable.

Haber volcado en un libro temáticas de una sociedad compleja, con cambios permanentes y con sentido de responsabilidad y actualidad justifica la prosecución de la tarea emprendida. Comprometidos y consustanciados con la importancia que la Educación Médica Continua reviste, el objetivo es actualizar, revisar e innovar los contenidos de esta obra.

Señala **UMBERTO ECO** que «los libros no están hechos para que uno crea en ellos, sino para ser sometidos a investigación. Cuando consideramos un libro, no debemos preguntarnos qué dice, sino qué significa». Desde nuestro lugar, hemos tratado de significar y resignificar lo hecho.

**PROF. DR. ORLANDO A. FORESTIERI**

DIRECTOR

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

OCTUBRE DE 2022



LA MEDICINA DEL NUEVO SIGLO involucra más que nunca la continuidad y sostenimiento del modelo biopsicosocial.

Las investigaciones sobre el genoma humano, su desciframiento, y las neurociencias validan esta nueva concepción del accionar médico.

Pero a pesar de estos acontecimientos probados y ejercidos por la ciencia, el sistema de atención médica continúa en falta. Y esa falta está representada por indicadores de salud pública que preocupan: cáncer de cuello uterino, aborto, mortalidad materna, violencia de género, necesidades básicas insatisfechas, inequidad laboral, desnutrición.

Todos representan, en sus diversas cifras, la desigualdad y la carencia de oportunidades y posibilidades en los modelos sanitarios actuales.

En mi participación en el I Congreso Internacional Virtual e Interdisciplinario de Salud de la Mujer que organizara la Cátedra Libre de Medicina de la Mujer de la Universidad Nacional de La Plata, sostuve la importancia de los objetivos del desarrollo sostenible (ODS) promovidos por las Naciones Unidas.

Precisamente lo importante es dar mayor visibilidad a situaciones como :la igualdad de género, el fin de la pobreza, la educación de calidad, toda forma de violencia que afecte a mujeres y niños, la producción y el consumo sostenibles. Estos indicadores, entre otros, son el verdadero reto para el logro de las metas del desarrollo sustentable en la Salud Sexual y Reproductiva.

La realidad actual nos hace reflexionar sobre la necesidad de vigencia plena de dichas metas. Asistimos a un nuevo modelo social definido por la pandemia de COVID-19, en el que estamos insertados en situaciones médicas, sociales y psicológicas que han redefinido una sorprendente nueva sociedad, en la que la resiliencia no siempre puede encontrar el camino.

Esta obra constituirá un hito para la Salud de la Mujer, como acertadamente se la denominó, y su carácter interdisciplinario resume cuán significativamente se analizan los temas de ésta.

Como presidente de FIGO adhiero a la iniciativa que representa un modelo a seguir, dado que reúne en las diferentes temáticas a reconocidos profesionales consustanciados con los cuidados primordiales de la salud de la mujer.

El diseño en cinco ejes definidos como Atención centrada en la paciente, Educación médica, Ginecología, Obstetricia, Psicosociocultural y Metodología, conforman una singularidad que representa atinadamente la selección de temas.

En nombre de FIGO y en el mío propio deseo que esta obra trascienda no sólo los límites geográficos sino, y es lo más significativo, los del conocimiento.

**PROF. DR. CARLOS FUCHNER**

PRESIDENTE

FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO)

PRIMAVERA DE 2021

LA DOCENCIA CONSTITUYE UNA ELECCIÓN DE VIDA, donde el beneficio buscado es esencialmente el del educando, destinatario insoslayable de los conocimientos que lo ayudarán a crecer multidimensionalmente, primero como persona y sumado a ello, todo lo atinente a su formación profesional.

Ser docente implica, por lo tanto, compromiso, formación y actualización permanente, entrega y dedicación; todo esto hecho con humildad y en el marco del respeto que se merecen nuestros alumnos y las instituciones en las que desarrollamos nuestra labor.

Conducir una cátedra universitaria constituye un desafío que va más allá de la transmisión de conocimientos; significa encontrar caminos y generar motivaciones que despierten el deseo de aprender y de enseñar, de recibir y entregar.

Formar futuros médicos implica todo lo anterior y mucho más, porque estamos sembrando en el territorio del futuro de la salud de nuestra población, que puede ser nuestra propia salud y la de nuestros seres queridos.

Ese médico deberá tener entonces humanidad, responsabilidad, solidaridad y sólidos conocimientos, que no se aboquen solamente a los contenidos técnicos de cada asignatura, sino también a una visión integral del ser humano en todas sus dimensiones.

Podemos decir entonces que esta obra, *salud de la mujer: Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención*, recorre, a través de su desarrollo, todos los caminos enunciados sobre la docencia y el proceso de educación médica.

Sus autores, los profesores Orlando Forestieri y Alfredo Uranga, acreedores de una larga y meritoria labor docente han hecho de su tarea, una elección de vida y así lo demuestran.

La orientación del libro se focaliza en la atención centrada en la paciente, destacando los aspectos psicosocioculturales que hacen a los derechos sexuales y reproductivos de la mujer, en todas las etapas de su vida.

Generan en el estudiante un concepto vital para todo médico, como lo es la educación continua, y le ofrecen además un detallado análisis de todos los procesos fisiopatológicos de la Gineco-obstetricia, introduciendo una mirada holística, donde el paciente como persona en todas sus dimensiones, es el centro, el principio y el fin del gesto médico.

Luego de esta mirada, que sólo trata de contextualizar los contenidos y la importancia de un texto desarrollado con un criterio moderno, del que participan destacados especialistas de nuestro país y del exterior, que sin lugar a dudas jerarquizan el producto; sólo me resta felicitar y agradecer, como docente universitario, el esfuerzo realizado por los autores y augurarles el éxito que doy por descontado.

Y a los estudiantes, que aprovechen este valioso material educativo que hoy llega a sus manos.

**PROF. DR. NÉSTOR C. GARELLO**

PRESIDENTE

FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA (FLASOG)

NOVIEMBRE DE 2022

REPRESENTA PARA MÍ UNA DISTINCIÓN, un gran honor, prologar el libro *Salud de la mujer. Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención*, elaborado de una manera sumamente creativa, a través del I Congreso Internacional Virtual e Interdisciplinario de Salud de la Mujer, organizado por la Cátedra Libre de Medicina de la Mujer, de la Universidad Nacional de La Plata.

En momentos tan difíciles, cuando no son tantos los esfuerzos realizados en la capacitación profesional, este libro recrea la cultura del trabajo con una acción relevante: no es de un autor, sino de un equipo de profesionales con años de experiencia, que se comparte, se disfruta y se transmite con el objetivo de la docencia en Medicina, la capacitación profesional.

Los tocoginecólogos están involucrados en la atención primaria de la salud de la mujer, especialmente en todos los procesos de prevención y detección precoz de las diferentes patologías, que se diagnostican en el primer nivel de atención. Es el profesional que acompaña a la mujer desde su adolescencia, en su madurez sexual y en el climaterio.

Cumpliendo ampliamente este objetivo, esta obra, en la cual han participado distinguidos especialistas nacionales y extranjeros, contempla seis ejes temáticos: Atención centrada en la paciente, Educación médica, Ginecología, Obstetricia, Psicosociocultural y Metodología.

No cabe menos que felicitar a los autores por el esfuerzo realizado y la calidad del producto obtenido.

En nombre de FASGO y en el mío propio, les deseo y auguro el mayor de los éxitos.

**PROF. DR. ROBERTO CASTAÑO**

PRESIDENTE

FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FASGO)

AGOSTO DE 2021

ES PARA MÍ UN GRATO HONOR, como mujer, docente y asimismo como directora del repositorio institucional central de la UNLP, SEDICI, dedicado a la difusión sin barreras de acceso a la producción de la UNLP, escribir estas líneas que dan cuenta del encomiable trabajo del Dr. Orlando Forestieri y su equipo al frente de la Cátedra Libre de Salud de la Mujer de la UNLP. Trabajo que ahora se ve plasmado en este libro que recoge un vasto caudal de saberes y experiencias, disponible en acceso libre y gratuito para el todo el mundo, con sólo acceder a SEDICI.

Iniciativas como estas no sólo deben ser aplaudidas y alentadas por todos los integrantes de la comunidad académica, sino asimismo celebradas y destacadas por su importancia tanto en la sociabilización del conocimiento como en los aspectos humanos que atañen al género femenino. Tras atender un tópico esencial a nuestro días como es la relación entre pacientes y médicos, su democratización y su relación biyectiva, la multiplicación de escenarios sociales y la imperiosa necesidad de una «ética médica», este libro se ocupa de dar cuenta de más que numerosos aspectos vinculados a las pacientes en toda su profundidad y diversidad, ya que se centra no sólo en la salud sexual, reproductiva, materna y fetal sino también en la salud psíquica, afectiva y social de la mujer, con una serie de capítulos ordenados en ejes para su mejor comprensión y consulta.

Mi amistad con el Dr. Forestieri me exime de mayores palabras, pero no quiero dejar de resaltar la relevancia y pertinencia de obras colectivas como esta, en las que todo un equipo de especialistas locales, junto a especialistas de otras universidades y del exterior, aúnan sus esfuerzos para que lo más avanzado del conocimiento médico ginecológico y obstétrico esté al alcance de la sociedad.

Finalmente, Orlando, mi tan querido doctor, que me acompañara y resolviera momentos tan difíciles de mi vida, gracias por la obra y felicitaciones en tu nombre para todo el equipo de la Cátedra Libre de Salud de la Mujer.

**PROF. DRA. MARISA DE GIUSTI**

DIRECTORA

PROYECTO DE ENLACE DE BIBLIOTECAS (PREBI)

SERVICIO DE DIFUSIÓN DE LA CREACIÓN INTELECTUAL (SEDICI)

NOVIEMBRE DE 2022

# Agradecimientos

Universidad Nacional de La Plata (UNLP):

Secretaría de Arte y Cultura

Prosecretaría de Cultura

SEDICI (Servicio de Difusión de la Creación Intelectual)

FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia)

FLASOG (Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología)

FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)

Dirección de Docencia e Investigación, Hospital Italiano de La Plata (Argentina)

Co-autores de Argentina:

Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y provincias de Buenos Aires, Córdoba, Corrientes, Chaco, Santa Fe y San Luis

Co-autores de los siguientes países:

Bolivia, Chile, Colombia, Estados Unidos, España, Italia, Paraguay y Uruguay

A todos los integrantes de la Cátedra Libre de Salud de la Mujer (UNLP)

A nuestros padres, como inspiradores permanentes de tenacidad y sustentabilidad en los proyectos



A nuestras familias, por el apoyo y estímulo para ser consecuentes con la  
tarea emprendida

**DR. ORLANDO A. FORESTIERI**

**DR. ALFREDO URANGA**

# **I. ATENCIÓN CENTRADA EN LA PACIENTE**

---

# La medicina que vivimos

## Medicina del siglo XXI

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

### Resumen

La medicina debe sostener la relación médico-paciente como emblema de un modelo biopsicosocial que, sin duda, sustituya al impracticable modelo biomédico. Y en este siglo XXI, el de la interdisciplina, como así se lo denomina, enfrentamos una realidad que suma la implementación de Tecnologías e Innovaciones en Salud y la post-pandemia por COVID-19, aún latente. Ambas situaciones han modificado el escenario de la relación médico-paciente y la crisis sanitaria ha profundizado el equilibrio incipientemente logrado en las relaciones humanas. La presencialidad en el acto médico nunca perderá vigencia. Es innegable que el procedimiento que sigue a la anamnesis mediado por el examen a practicar es irremplazable. El médico es un actor social que vuelca en los pacientes no sólo su sapiencia profesional, sino también su capacidad de comunicación, herramienta básica para el ejercicio sustentable de la relación médico-paciente.

### Palabras clave

Medicina; relación médico-paciente; siglo XXI.

## Introducción

Una obra como la presente requiere necesariamente de reflexiones y análisis de la realidad de la medicina que se vive, la del nuevo siglo. Y más enfáticamente, como se sostiene que el siglo XXI es el siglo de la interdisciplina, realza el concepto de la importancia y el significado de la relación médico-paciente (RMP).

Esencialmente, el XXI es el siglo de la pandemia COVID-19. Un hito que lamentablemente marcará un hecho histórico sin precedentes y que, como bien se ha sostenido, constituye un verdadero experimento social que nunca se había hecho antes y pone a nuestro cerebro ante un escenario totalmente imprevisto.

No se puede soslayar que el carácter disruptivo de esta situación epidemiológica impactó y sigue impactando en lo biológico, social, económico, ambiental, político y educativo.

La multiplicación de escenarios sociales, de realidades geopolíticas sobre la cotidianeidad no tiene límites. Es un proceso evolutivo que se extiende en todo el mundo y se advierten sus efectos en la vida y la actitud de las personas.

Y esencialmente hemos adquirido un aprendizaje no imaginado y necesariamente puesto en valor de la RMP frente a la adversidad y a las circunstancias que nos ocurren.

Desde la ética médica, la recomendación para entablar una adecuada RMP es que, a pesar de las medidas sanitarias que se deben implementar, se deben hacer expresivas las manifestaciones de benevolencia tanto en las expresiones de acompañamiento, como con el relato al paciente. Esto quiere decir que, aunque el paciente no puede ver la expresión facial de acompañamiento, el profesional de salud debe expresarse de manera

verbal, ofreciéndole todo lo que esté a su alcance para restablecer su salud.

Se ha establecido una crisis sanitaria en que la relación entre la atención médica y la asistencia clínica se desnaturaliza y trae consigo un resultado inesperado.

La Medicina debe sostener la RMP como emblema de un modelo biopsicosocial que, sin duda, sustituya al impracticable modelo biomédico.

## Evolución de la RPM

En este siglo XXI, el de la interdisciplina, como así se lo denomina, es menester poner en práctica herramientas y consignas sobre la base de que:

- Los pacientes nos enseñan.
- Entender la importancia de la prevención de riesgos y los riesgos de la prevención.
- Ejercer el significado del sentido de los sentidos: saber oír, entender y atender.
- Sostener la gestualidad en el médico y el paciente.

### Por qué los pacientes nos enseñan

Resulta indudable que el transitar una enfermedad, cualquiera sea su etiología y su terapéutica, implica un verdadero camino desde la salud a la enfermedad, desde el **padecimiento** hasta la curación, sobre todo cuando ésta es posible.

**FRANCISCO MAGLIO** sostiene acertadamente que el que enseña también aprende y el que aprende también enseña

Para llegar a esta interfecundidad, debe pasarse del interrogatorio (la biología) al escuchatorio (la biografía).

La línea imaginaria que establece el consultorio es un escritorio.

Detrás de él, el médico.

Frente a él, el paciente.

La duda de ambos: qué me dirá (paciente); qué le digo (médico).

Ese aprendizaje diario, constante, sostenible, debe cimentarse en dos aspectos básicos:

- Ofrecer solidez y fundamentos en el diálogo.
- Generar aproximación y confianza.

### **La prevención de riesgos y los riesgos de la prevención**

Las buenas condiciones económicas y sociales mejoran el estado de salud, y el buen estado de salud mejora la productividad en todos los sentidos.

La salud y el bienestar se ven afectados por múltiples factores: los relacionados con la mala salud, la discapacidad, la enfermedad o la muerte se conocen como *factores de riesgo*.

El envejecimiento de la población y la mayor expectativa de vida han conllevado a un aumento en las enfermedades y discapacidades a largo plazo e impactan sobre el sistema de salud.

Reducción de la exposición a factores de riesgo: la reducción del contacto (exposición) a factores de riesgo mejoraría enormemente la salud en general y la expectativa de vida en muchos años. De esa forma se reducirían presupuestos sanitarios.

La evaluación de riesgo es el proceso por el cual se analiza la probabilidad de ocurrencia y posibles consecuencias del daño o del evento que surge como resultado de la exposición a determinados riesgos.

## Prevención de los riesgos

Si se analiza la importancia y el significado de prevenir parecería asimétrico que es riesgoso prevenir.

Al planificar una intervención es pertinente plantearse dos preguntas:

- ¿Se va a efectuar la prevención eliminando el riesgo o reduciendo la exposición a dicho factor?
- ¿Se aplicará una estrategia preventiva dirigida a grupos con riesgo alto conocido o se extenderá a toda la población?

Las respuestas definen una escala de objetivos de salud pública de acuerdo al nivel de impacto que se espera lograr: extinción, eliminación, erradicación.

### El sentido de los sentidos: saber oír, entender y atender

La consulta médica, planteada como una forma de comunicación interpersonal, implica un mecanismo programado de intercomunicación, estructura contractual con solicitud, planteo y devolución. Es la denominada *medicina relacional o participativa*.

Una forma de diálogo integrado, de expresión de dos o, en ocasiones, más personas con un sentido participativo y dotado de un mecanismo de *feed-back*.

Fundamentalmente, la primera consulta implica un conocimiento recíproco entre médico/paciente, en el que es menester desarrollar ese sentido de los sentidos:

- Oír
- Entender
- Atender

Será la piedra angular de desarrollar un buen ejercicio profesional en esa primera consulta o, en su defecto, finalizar en una frustrante entrevista.

No puede omitirse que cuando una paciente llega por primera vez a la consulta, ese comienzo es el final de una etapa de elaboración, más o menos prolongada, de ella consigo misma.

El primer contacto entre médico/paciente es fundamental e implica escuchar, pensar y devolver la pregunta o el planteo.

Será la representación mejor lograda del acto médico.

## **Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) en la salud pública**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ciber salud (conocida también como eSalud o *e-health*) consiste en «el apoyo que la utilización costo-eficaz y segura de las tecnologías de la información y las comunicaciones ofrece a la salud y a los ámbitos relacionados con ella, con inclusión de los servicios de atención de salud, la vigilancia y la documentación sanitarias, así como la educación, los conocimientos y las investigaciones en materia de salud».



De esta forma surgieron herramientas como:

- **Registro médico electrónico** (o historia clínica electrónica): es el registro en formato electrónico de información sobre la salud de cada paciente que puede ayudar a los profesionales de salud en la toma de decisiones y el tratamiento.
- **Telesalud** (incluida la telemedicina): consiste en la prestación de servicios de salud utilizando las tecnologías de la información y la comunicación, especialmente donde la distancia es una barrera para recibir atención de salud.
- **mSalud** (o salud por dispositivos móviles): es un término empleado para designar el ejercicio de la medicina y la salud pública con apoyo de los dispositivos móviles, como teléfonos móviles, dispositivos de monitoreo de pacientes y otros dispositivos inalámbricos.

**KAUFMANN** interpreta que las nuevas TIC generan modificaciones en lo social y también en lo económico-cultural y que conducen a que se replantee el vínculo entre pacientes y profesionales.

Surgieron y surgen organizaciones no gubernamentales a partir del conocimiento e involucramiento de grupos de pacientes que, en ocasiones, aportan positivamente sus propuestas o sugerencias al sistema de salud.

En otras situaciones tienen un perfil negativo según la interpretación de hechos sin la objetividad necesaria ni la formación científica acorde.

El acceso a la Historia Clínica Electrónica (HCE) a través del portal del paciente, muy usual en esta época y generado también por la situación epidemiológica tiene sus perfiles a considerar:

- Significativos, desde la óptica que permite al paciente informarse.

- Negativos, cuando la información no es debidamente procesada y genera falsas consideraciones de valor.

El médico debe acompañar en este proceso con la premisa del deber de informar y el derecho del paciente a ser informado. Surge así un equilibrio que debe ser sostenido y razonado.

La presencialidad en el acto médico nunca perderá vigencia. Es innegable que el procedimiento que sigue a la anamnesis mediado por el examen a practicar es irremplazable y si bien la consulta *on line* y las ventajas de la telemedicina resuelven en gran medida diagnósticos, la atención centrada en la paciente continuará por el carril presencial.

Fuimos formados para una relación frente al paciente con el objetivo de construir un vínculo de confianza, entrega y respeto, y no dudamos de que las personas así lo requerirán y valorarán.

**PETRACCI** sostiene que la presencia de eHealth en la RMP transcurre por un registro que pendula entre la variación de la consulta presencial asociada a la comunicación cara a cara y la consulta *on line* asociada a la comunicación a través de pantallas.

## El médico frente a la paciente

### La entrevista

El primer paso en la RMP está dado por la recepción del médico y su entrevista. Son condiciones inexcusables:

- La recepción
- Escuchar con atención
- Respetar la identidad de género
- Preguntar con sentido de respeto y en forma concreta

- No desestimar los aportes del paciente
- No corresponsabilizarse con sus dichos
- Promover el diálogo
- Entender que una anamnesis detallada no involucra pérdida de tiempo, sino inversión en conceptos e ideas sobre el caso que se presenta.

Resulta entonces indispensable que ese primer paso se cumpla. Siempre hablamos de la consulta tanto de demanda espontánea como programada.

En este nuevo siglo la presión del sistema médico institucional, con sus aciertos y defectos sobre la comunidad médica y del equipo de salud implícito, ha reconvertido esta RMP, haciéndola restringida, acotada y como resultado de mala calidad médica.

Es indiscutible que la anamnesis continúa siendo la herramienta inicial y básica del acto médico.

### **¿Qué reglas y preceptos exige el arte del interrogatorio?**

Primero: saber escuchar. «El médico —decía **OSLER**— tiene dos oídos y una boca para escuchar el doble de lo que habla».

1. Dejar a la paciente expresarse libremente y sólo después dirigir el interrogatorio, comprensible y pertinente.
2. Definir todos los síntomas y signos de la enfermedad.
3. Obtener la mayor semiografía posible de éstos.
4. Ordenarlos cronológicamente (cronopatograma), precisando en el tiempo los hitos fundamentales.
5. Determinar las condiciones de aparición del padecimiento.

6. Duración total del cuadro clínico.
7. Consultas médicas, análisis y tratamientos recibidos.
8. Conocer a qué atribuye la paciente sus molestias.
9. Relación del cuadro clínico con funciones fisiológicas.
10. Relación del cuadro clínico con actividades, hábitos, situaciones afectivas y socio-familiares.

## El examen ginecológico

Una de las premisas fundamentales antes de realizar el examen ginecológico es ofrecer tranquilidad y seguridad a la paciente antes del procedimiento.

La primera consulta en Ginecología y en Salud de la Mujer en general imprime a esa persona un impacto definitivo: continuará normalmente sus controles y consultas o las evadirá en el futuro.

Diametralmente se advierten estas situaciones en la práctica diaria y, lamentablemente, una mala experiencia de primera consulta ha generado demora y resistencia de muchas mujeres a la hora de practicarse estudios o procedimientos, muchas veces de impostergable indicación.

### Conclusiones de la consulta médica

La construcción de una nueva cultura de la atención médica a partir de una filosofía kantiana, que exige el atreverse a pensar en una casuística contemporánea en la práctica clínica y biomédica, pretende el reconocimiento de los derechos del paciente, de su autonomía, de su dignidad y respeto como persona, apoyado por las nuevas normas jurídicas.

Puede ser llamado *modelo democrático o deliberativo* en el cual consideraremos el aporte de la bioética y que pone fin a la atención vertical de la paciente. Si bien ésta es considerada como un sujeto autónomo, con sus principios y valores propios, en esta nueva cultura de atención a la salud es necesaria la conducta y participación profesional del médico y su capacidad para establecer una relación que privilegie la deliberación y la comunicación.

De esa forma se otorgará a la paciente la información completa, veraz y oportuna reconociendo tres valores elementales en la RMP:

- Autonomía
- Capacidad para decidir
- Decidir con derechos e información

El médico es un actor social que vuelca en la paciente no sólo su sapiencia profesional sino también su capacidad de comunicación, herramienta básica para el ejercicio sustentable de la RMP.

## Recomendaciones finales

La medicina como ciencia y arte es una disciplina que implica involucrarse en cada acto médico.

La razón de ser de esta profesión es dar vida, mantener la vida y luchar contra la muerte.

Establecer una RPM sólida, informar y no alarmar, persuadir y no invadir son elementos clave para poder enfrentar la cotidianeidad en todas sus formas.

No hay días diferentes, hay personas diferentes con las que nos encontraremos en el trajinar de la consulta, de la internación, de la sala de cirugía.

Pero también en la vida trajinaremos y esas personas serán parte de nuestra cotidianeidad porque integran nuestro conocimiento y la razón de lo que somos: médicos.

## Bibliografía

- (1) MORENO RODRÍGUEZ M. El arte y la ciencia en la anamnesis. *MediSur*. 2010;8(5):28-32. <<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1314>>
- (2) MEJÍA ESTRADA A, ROMERO ZEPEDA H. La relación médico paciente: el desarrollo para una nueva cultura médica. *Rev Med Electron*. 2017;39(1):832-842. <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1684-18242017000700016](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242017000700016)>
- (3) PETRACCI M, ELICABE E, CUBERLI M. La relación médico paciente en la mira de eHealth. *REVCOM*. 2021;12. <<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128816>>
- (4) ESPINOSA LUNA C. La configuración social de la pandemia por SARS-CoV-2. Un ensayo sociológico. *Sociológica*. 2021;36(102):279-290. <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-01732021000100279](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-01732021000100279)>
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. <[https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)>
- (6) WYNDER EL. Invited commentary: studies in mechanism and prevention. Striking a proper balance. *Am J Epidemiol*. 1994;139(6):547-549. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117045>>
- (7) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). *Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE)*. 2º ed. Washington DC: OPS; 2002.

<[http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=858-mopece6&Itemid=688](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=858-mopece6&Itemid=688)>

- (8) MAGLIO F. *Los pacientes me enseñan*. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2011.
- (9) GURUCHARRI C. *Ginecología antropológica*. Buenos Aires: Arkadía; 1991.



# Relación médico-paciente: la obligación de informar e informarse

**BENITO GOLIJOW<sup>†</sup>**

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA B

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

## Resumen

En el contexto de los vínculos interhumanos existe uno que debe subrayarse: la relación médico-paciente. Una ecuación que no siempre puede descifrarse con claridad y en la que imperan los sentidos de los seres humanos y el más importante: el sentido común. No resulta siempre fácil establecer y cimentar un vínculo en una sociedad que escalonadamente sustrae un mecanismo indispensable para los seres humanos: la comunicación.

## Palabras clave

Relación médico-paciente; información; sociedad.



No hay nada más elemental en la actividad específica del médico que su relación inmediata con el paciente. Desde el comienzo de la existencia humana, dos utopías han pretendido quitar a la relación médico-paciente su carácter inmediato:

Una es la *mentalidad mágica* (dominante en las formas de vida primitivas). Otra es la *mentalidad técnica* que pretende lograr su diagnóstico mediante signos puramente objetivos.

Con el advenimiento de nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos esa relación se ha ido modificando.

Ese vínculo es el mismo que se establece por haberse encontrado ambos entre sí: una relación basada en el conocimiento y específicamente en el diagnóstico.

No un diagnóstico hacia un objeto pasivo por una mente activa sino el resultado de una conjunción de la mente del médico y de la realidad del paciente.

El diagnóstico del médico no es completo si no es social, es decir, si no tiene en cuenta lo que en la expresión de la enfermedad ha aportado la sociedad en que existe.

Presente o ausente el médico nunca deja de actuar sobre el paciente. Decía **BALINT** que «el médico es el primero de los medicamentos».

La relación, además de realizarse cognoscitivamente y operativamente, se constituye como vinculación afectiva.

De esa relación médico-paciente pueden surgir dos resultados:

- La amistad médica, representada por el diagnóstico y el tratamiento
- La ruptura violenta de esa relación

Entre uno y otro extremo pueden darse varias posibilidades.

Según **LAÍN ENTRALGO**, para alcanzar una buena relación, el médico debe poner suficiente técnica y buena voluntad y el paciente tener confianza en la Medicina y en el médico.

La mirada, la palabra, el afecto, el silencio, la exploración manual y la instrumental influyen en la buena relación.

La mirada refleja el estado de ánimo de ambos y sus ojos son el centro de una comunicación recíproca hasta que la palabra asume la función central de la comunicación interpersonal, pasando la mirada a un segundo plano pero sin dejar de participar en ella.

En la mirada es preciso distinguir su expresión y su profundidad, lo que permite establecer varios modos típicos de mirar.

Desde el punto de vista de la intención la mirada puede ser inquisitiva, receptiva, petitoria, efusiva, angustiada.

El paciente mira al médico de forma petitoria, con la cual expresa su receptividad hacia la fuente de ayuda potencial que es el profesional. Es el caso de una relación ideal, caso contrario la mirada será evasiva y recelosa.

La palabra aparece una vez establecida la comunicación visual. Es sabido que el diálogo entre médico y paciente es diagnóstico y terapéutico. Cuando el médico interroga hace psicoterapia verbal y cuando el paciente habla con intención sugestiva, su respuesta encierra siempre alguna significación diagnóstica.

En la anamnesis no sólo hay palabras sino también silencios por parte del médico y del paciente.

El silencio puede responder a una incapacidad de expresión verbal, poca inteligencia o quizás el paciente calla para dar a entender algo más elocuente, cuyo objetivo no pudiese alcanzar con palabras, especialmente en la intención de comunicar angustias o frustraciones.

El silencio del médico persigue fundamentalmente una actitud comprensiva hacia el paciente.

Luego de la anamnesis, el médico explora al paciente con sus manos para efectuar la palpación. El contacto manual refleja el sentido de una vivencia o la impresión de una realidad. Con el sentido táctil se patentiza la realidad, dado que se integran tres momentos principales.

1. Cognoscitivo
2. Operativo
3. Afectivo

Por el cognoscitivo hace saber que ese cuerpo existe; por el operativo sus características y por el afectivo la complacencia o el rechazo.

Con respecto al carácter instrumental de la Medicina, ha pasado a ser una de las notas más visibles a partir del siglo XX.

Es un recurso técnico para la ampliación de las posibilidades cognoscitivas y operativas del médico. Algo con lo cual se prolongan las manos y los ojos de éste.

El paciente lo sabe y lo entiende dado que ayuda a aumentar su confianza en la medicina y en el médico por la posibilidad de incrementar el diagnóstico y el tratamiento.

Es importante resaltar que en la primera consulta el médico debe tratar de crear una atmósfera de aproximación con el paciente, lo que implica una completa explicación del problema que lo afecta, de la metodología de estudios y de las posibilidades potenciales.

En el caso de la Ginecología y la Obstetricia es obligatorio poner en conocimiento las características y posibilidades de un tratamiento, sus limitaciones y fracasos.

Cumplidas estas premisas la relación médico-paciente se canalizará correctamente.

Una paciente a la que se respete y se comprenda y se le dedique tiempo, pronto acotará sus peticiones, se sentirá valiosa.

Los médicos tenemos que aprender a escuchar a las pacientes y a veces incluso aceptar la ira a sabiendas de que el alivio que experimentan al manifestarla las ayudará a una mejor aceptabilidad del diagnóstico y, fundamentalmente, de la propuesta terapéutica que se les plantea.

De esa forma, esta simbiosis definida como relación médico-paciente se fortalecerá y permitirá llegar a mejores resultados en una disciplina tan multifacética como es la Medicina.



# Salud sexual y reproductiva: reto para el logro de las metas del desarrollo sostenible

**CARLOS FUCHNER**

FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO)

## Resumen

Una agenda eficaz de desarrollo sostenible necesita alianzas entre los gobiernos, el sector privado y la sociedad civil. Estas alianzas inclusivas son necesarias a nivel mundial, regional, nacional y local. Se construyen sobre la base de principios y valores, una visión compartida y objetivos comunes que dan prioridad a las personas y al planeta. El sector público debe dar Agenda 2030 para el desarrollo sostenible. La supervivencia, la salud y el bienestar de las mujeres, niños y adolescentes son esenciales para acabar con la pobreza extrema, fomentar el desarrollo y la resiliencia, y lograr los objetivos de desarrollo sostenible (ODS).

## Palabras clave

Objetivos; desarrollo sostenible; inequidades; mortalidad materna.

## Introducción

Los diecisiete objetivos de desarrollo sostenible (ODS) constituyen un proyecto más ambicioso de lo que fueron los del desarrollo del milenio que concluyeron en el año 2015, con un avance cualitativo importante, pero no se lograron las metas a las cuales se quería acceder. Estos objetivos dan mayor visibilidad a las mujeres y a las niñas y pretenden tener mayores datos en términos de lo que es la igualdad de género.

El marco de indicadores mundiales para los objetivos de desarrollo sostenible contiene cincuenta y cuatro indicadores específicos de género, es más completo y con mayores aspiraciones que el documento de 2015. Sin embargo quedan muchos desafíos por delante. Estos cincuenta y cuatro indicadores se han dividido para poder llevarlos a cabo en el nivel uno, dos o multinivel de atención de la mujer.

## Objetivos de Desarrollo Sostenible

### 1. Fin de la pobreza

*Poner fin a la pobreza en todas sus formas y en todo el mundo.*

A partir de los 20 años, la extrema pobreza oscila aproximadamente en alrededor del 10 %, pero entre los 5 y los 20 años existe una diferencia en que la extrema pobreza está más presente en mujeres que en hombres y puede llegar a un 25 % de la población mundial. Esto no sólo tiene el impacto en la extrema pobreza sino en otras situaciones. Lo más llamativo en términos de extrema pobreza, cuando consideramos diferentes estatus que presentan las mujeres, es que aquellas separadas o divorciadas tienen el mayor índice, lo que significa que la mujer se dedica a la atención de la

casa, de sus hijos y no está en la fuerza del trabajo; o también el hombre cuando se separa o se divorcia deja a la mujer sin beneficios.

## **2. Hambre cero**

*Poner fin al hambre, lograr la seguridad alimentaria y la mejora de la nutrición y promover la agricultura sostenible.*

La inequidad de género en términos de seguridad alimentaria se da en casi todos los países del mundo, independientemente de que estemos hablando de continentes altamente desarrollados como Europa o continentes con bajo desarrollo como África o algunos países de América Latina. La inseguridad alimentaria tiene una brecha importante de género, independientemente del grado de desarrollo de los países.

## **3. Salud y bienestar**

*Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades.*

Uno de los ODS que sí nos impacta mucho a los profesionales del área de salud es cuando consideramos la mortalidad materna. Vemos que en América Latina, si bien ha tenido un importante descenso la muerte materna desde el año 1990 a 2015, todavía continúa siendo alta y en las zonas rurales y en los países pobres siguen siendo las causas de muerte más importantes la hemorragia postparto, seguida de síndrome hipertensivo del embarazo. Es un motivo por el cual tendríamos que trabajar arduamente para disminuir dicha mortalidad en nuestra región.

Existe una inequidad entre las regiones del mundo en términos de riesgo de muerte materna y riesgo de menores de 5 años. En la región de Norteamérica muere 1 niño de cada 143 y para la muerte materna la razón es 1 de cada 4500 mujeres. Sin embargo, en nuestra región de América Latina vemos que 1 de cada 56 niños va a fallecer y 1 de cada 520 mujeres. Si nos comparamos con África estamos extremadamente bien. En África

muere el 10 % de los niños antes de cumplir 5 años y 1 de cada 40 mujeres muere por alguna complicación de parto o embarazo.

Números fríos: 289.000 mujeres murieron en el año 2013 durante el embarazo y el parto, lo que significa una cada dos minutos.

- 52 % de las muertes son atribuibles a tres causas prevenibles: HPP, sepsis y HTA gestacional
- 8 % de las muertes maternas tienen como causa a abortos inseguros
- 28 % de las muertes maternas lo son por causas no obstétricas como malaria, HIC, cardiopatías.

#### **4. Educación de calidad**

*Garantizar una educación inclusiva y equitativa de calidad y promover oportunidades de aprendizaje permanentes para todos.*

Debe destacarse la tasa mundial de personas no escolarizadas. Si bien ha habido una mejora cualitativa entre el año 2000 y 2015, sigue siendo un 20 % más alta la no escolarización de las niñas. Cuando estamos hablando de primer ciclo de enseñanza secundaria se observa que se ha mejorado para el año 2015.

¿Qué significa esto? Que más niños varones van a la escuela que niñas mujeres en la enseñanza primaria. Pero cuando ya llegan a la enseñanza secundaria las mujeres continúan en las escuelas si es que no se casan en edad temprana

Si los hombres salen a participar en la fuerza de trabajo, y por suerte en los últimos 15 años ya el porcentaje de hombres y mujeres en la enseñanza superior también se mantiene de igual manera, esto nos lleva a un cambio cualitativo en la vida de las futuras generaciones.



La tasa de analfabetismo en la población de 15 a 49 años por sexo y por quintiles de riqueza es un problema porque aquí vemos que definitivamente el 20 % de las mujeres que mueren más pobres son las que no acceden a la educación en casi todos los países del mundo, siendo que en Guinea casi el 100 % de las mujeres en el quintil de pobreza no accede al colegio, pero también tenemos regiones como Haití con un 60 % de mujeres del quintil de pobreza que no accede a educación.

En números totales quiere decir que un total de 15 millones de niñas en edad escolar nunca tendrán la oportunidad de aprender a leer o a escribir en la escuela primaria, en comparación con 10 millones de niños. Si nosotros consideramos las tres mayores deprivaciones que son control del dinero, matrimonio en la niñez y maltrato físico tiene entonces un cambio o un comportamiento cualitativo si la mujer recibió educación o es bachiller.

Si la mujer no tiene una educación o sólo es primaria, al menos una de estas tres deprivaciones, el 90 % de las mujeres la va a tener y 65 % va a tener las tres deprivaciones. En cambio, si la mujer finaliza el bachillerato o está en la universidad sólo el 18 % va a tener una deprivación y solo el 5 % va a tener las tres.

Sólo es un decir porque no deja de ser un porcentaje extremadamente alto si se compara el 65 contra 5 quiere decir que llegar a educar, llegar a tener bachillerato o universidad disminuye dramáticamente la calidad de vida.

## **5. Igualdad de género**

*Lograr la igualdad entre los géneros y empoderar a todas las mujeres y niñas.*

La mayoría de las economías del mundo tienen al menos una diferencia legal de acuerdo al género. Entonces para poner fin a la discriminación

contra todas las mujeres y las niñas en el mundo tendremos que trabajar arduamente. Sólo 18 países no tienen ninguna diferencia legal siendo que 58 países tienen de 1 a 3, 34 países 4 o 5, 33 países de 6 a 10, y 30 países más de 10 desigualdades legales que hay exclusivamente por ser mujeres.

*¿Cuáles son las restricciones y países en las cuales las mujeres casadas son restringidas?*

- Elección de donde vivir: 25 países
- Asignación ciudadana: 16 países (es decir que la ciudadanía la da solamente el padre)
- Trabajo sin permiso: 15 países
- Salir fuera del hogar: 9 países
- Salir fuera del país: 4 países

Estas son algunas de las restricciones por las que las mujeres son víctimas en este momento. Pero si algunas cosas son importantes se explica porque ha habido un cambio cualitativo.

Asegurar la participación plena y efectiva de las mujeres y la igualdad de oportunidades de liderazgo están presentes, pero en algunos países los cambios cualitativos, en términos de mejorar la igualdad en las mujeres todavía no son eficientes.

Proporción de escaños ocupados por mujeres en los parlamentos nacionales: vemos que América Latina está casi al mismo nivel que Europa y el estado boliviano es el país de la región de las Américas en el que más mujeres se encuentran presentes en el Parlamento. En contraposición, Bolivia es el país que más femicidios registra en la región de las Américas. Parece que tener en el Parlamento mujeres no ha cambiado bajo ninguna circunstancia el número de femicidios, con lo cual tampoco nos garantiza

que la presencia de las mujeres hagan un cambio cualitativo en las vidas de éstas.

*Eliminar todas las formas de violencia contra todas las mujeres y las niñas.*

Sabemos que una de cada tres mujeres en todo el mundo han experimentado violencia física, o sexual (principalmente en manos de su pareja). Las razones por las cuales las mujeres que son víctimas de la violencia sexual no piden ayuda, si tomamos como ejemplo Bolivia, aparecen el miedo al divorcio, o vergüenza.

En cuanto a la proporción del tiempo dedicado al día de trabajo doméstico y de cuidado no remunerado por sexo, vemos que en los hombres única y exclusivamente el valor promedio a nivel mundial es el 7 % y las mujeres el 18 %. Hay una brecha muy importante: los hombres no dedican tiempo al trabajo doméstico.

### **Meta 5.3: Eliminar todas las prácticas nocivas**

En el mundo habrá 30 millones de niñas que están en riesgo de mutilación genital en los siguientes 10 años.

Porcentaje de mujeres:

- Primera vez antes de los 15/18 años
- Casadas antes de los 18 años en América Latina: cerca del 30 %
- Casadas antes de los 15 años en América Latina: cerca del 7 %

Nuestra situación no es de las mejores, dado que nos supera solamente el África subsahariana y Asia central y ahí es donde tenemos que trabajar y evitar el matrimonio en menores de 15 años, principalmente, como así también en menores de 18 años.

#### ***Meta 5.4: Reconocer y valorar los cuidados y el trabajo doméstico no remunerados***

Trabajo doméstico no remunerado: las mujeres en África subsahariana pasan 40 billones de horas, cada año, recolectando agua. Eso es igual a un año de trabajo de la fuerza laboral de países de altos ingresos como Estados Unidos y el Reino Unido.

#### ***Meta 5.6: Asegurar el acceso a la salud sexual y reproductiva y los derechos reproductivos***

125 millones de mujeres no tienen satisfechas las demandas de planificación familiar.

#### ***Meta 5.a: Emprender reformas que otorguen a las mujeres igualdad de derechos a los recursos económicos***

Es importante en términos de derecho, en términos de proteger a la mujer en el área rural, en poseer un patrimonio, a nivel mundial, en el que las mujeres representan sólo el 13 % del total de personas propietarias de terrenos agrícolas. Las mujeres en el área rural se encuentran totalmente desprotegidas.

#### ***Meta 5.b: Mejorar el uso de la tecnología instrumental, en particular la tecnología de la información y las comunicaciones***

En entretenimientos, solamente el 23 % de las películas tiene a una mujer como protagonista mientras los hombres siguen siendo los mayores protagonistas en las películas.

### **6. Garantizar la disponibilidad y la gestión disponible del agua y el saneamiento para todos**

Cuando vemos la distribución de los hogares en función de las personas generalmente responsables de recolectar el agua, el 73,5 % son mujeres y sólo el 16,6 % son hombres. Con respecto a los niños, las niñas son

responsables del 7 % y los niños responsables del 3 %. Hasta en edades menores, las niñas son las responsables de llevar agua a sus casas.

## **7. Energía asequible y no contaminante**

*Garantizar el acceso a una energía asequible, fiable, sostenible y moderna para todos.*

Cuando analizamos en los quintiles más bajos o en las zonas rurales, con el promedio nacional y vemos América Latina, sin duda alguna que dependen de combustibles fósiles, casi el 60 % en las zonas rurales y el quintil de pobreza más bajo en un promedio de un 33 %. Esto significa que es el doble en zonas urbanas y el quintil más alto es casi inexistente en nuestra región de las Américas

La contaminación del aire en el interior de las viviendas debido al uso de combustibles fósiles para energía doméstica provocó 4,3 millones de muertes en el 2012. Seis de cada diez correspondieron a mujeres y niñas. Falta de acceso a combustibles no contaminantes para cocinar: aquí vemos por qué en los distritos urbanos son más ricos en el porcentaje nacional, mientras los hogares rurales son más pobres. Las mujeres no favorecidas en Colombia pueden llegar a un 70 %, siendo que el promedio nacional es de 65 %. Sin duda, algo mejor si comparamos con países como Afganistán y Nigeria.

## **8. Trabajo decente y crecimiento económico**

*Promover el crecimiento económico sostenido, inclusivo y sostenible en empleo pleno productivo y el trabajo decente para todos.*

La región de las Américas tiene un 94-95 % presentada para el año 2017. Sin embargo, las mujeres presentaban apenas un 68 % para el año 2017, una brecha de un 30 %.

## **10. Reducción de las desigualdades**

*Reducir la desigualdad en los países y entre ellos.*

Entre los países vemos una situación muy interesante que independientemente del país que sea, las madres solas definitivamente son las que viven debajo del 50 % de la mediana si comparamos el ingreso por sexo. Tiempo dedicado al trabajo doméstico. dependiendo el quintil conforme vamos teniendo un quintil más bajo, los hombres casi nunca aportamos. Independientemente del quintil de riqueza, las mujeres son más pobres en relación al tiempo dedicado al trabajo doméstico.

## **11. Ciudades y comunidades sostenibles**

*Lograr que las ciudades y los asentamientos humanos sean inclusivos, seguros, resilientes y sostenibles.*

Porcentaje de mujeres entre 15 y 49 años que viven en barrios marginales: vemos que en Haití puede llegar a un 60 %, muy parecido a Honduras. En Bolivia, alrededor del 50 %. En la región de las Américas la inseguridad de nuestra población es alrededor del 50 %.

## **12. Producción y consumo responsable**

*Garantizar modalidades de consumo y producción sostenible.*

La inversión en transporte público ofrece grandes beneficios para las mujeres que tienen que depender de él en mayor medida que los hombres. Tendríamos que pensar en hacer inversiones.

## **13. Acción por el clima**

*Adoptar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus efectos.*

Porcentaje de la población ocupada que trabaja en el sector agrícola por sexo y por región: hombres en América Latina, alrededor del 20 % y las mujeres alrededor del 10 %. Se ha demostrado que el sector agropecuario nada tiene que ver. Es el que menos poluye el medio ambiente.

## **14. Vida submarina**

*Conservar y utilizar sosteniblemente los océanos, los mares y los recursos marinos para el desarrollo sostenible.*

En la región de las Américas vemos que solamente el 13 % de las mujeres está en esta área del trabajo, contra un 67 % los hombres.

## **15. Vida de ecosistemas terrestres**

Proteger, restablecer y promover el uso sostenible de los ecosistemas terrestres, gestionar sosteniblemente los bosques, luchar contra la desertificación, detener e invertir la degradación de las tierras y detener la pérdida de biodiversidad.

## **16. Paz, justicia e instituciones sólidas**

Promover sociedades pacíficas e inclusivas para el desarrollo sostenible, facilitar el acceso a la justicia para todos y construir para todos los niveles instituciones eficaces e inclusivas que rindan cuentas. Los homicidios intencionales de mujeres por cada 100 mil habitantes de la región son extremadamente altos. La región de las Américas y Bolivia y Guyana son los países que tienen la mayor cantidad de femicidios más allá de los promedios

¿A quién se está dejando atrás? A las mujeres y a las niñas. La discriminación de género a menudo se cruza con otra de forma de discriminación y genera grandes desventajas: el status migratorio, la situación familiar, religión, ubicación geográfica, ingresos, estado serológico respecto de HIV, el estado civil, raza, etnia. El origen o la nacionalidad, la casta, la edad, la capacidad, la condición indígena, la orientación sexual y la identidad de género.

Analizamos el porcentaje de mujeres entre 18 y 49 años en Colombia que dieron a luz por primera vez antes de cumplir los 18 años por

ubicación, riqueza y origen étnico. En el área urbana es extremadamente más alta que en el área rural: un 29 % contra un 16 %. Si vemos el quintil de riqueza, las más pobres llegan al 32 % contra el 7 % de las más ricas. Si vemos un porcentaje combinado, las afrocolombianas más pobres y del medio rural tienen un 48 % por sobre las mujeres ricas de la zona urbana.

Porcentaje de países que cuentan con leyes relativas a la violencia doméstica, el acoso sexual y que eximen la violación conyugal: existe legislación. Abarca violencia física, violencia emocional. El acoso sexual está presente en el 76 % de los países. Apenas un 46 % abarca la violencia económica pero existe una excepción : cuatro de cada ocho países tienen normatizada la violación conyugal, solamente en un 20 %.

Las niñas que han visto a sus madres ser abusadas tienen dos veces más probabilidades de sufrir el mismo tipo de violencia y los niños de esta madre incrementan su riesgo de ser maltratadores para continuar el ciclo de la violencia. La contribución de las mujeres a la reducción de la pobreza es extremadamente alta: llega a ser un 21 %. Las mujeres fueron menos vulnerables que los hombres. Cuando existe una crisis financiera, los hombres pierden su empleo en un 23 %, y las mujeres lo mantienen mayoritariamente.

Los costos estimados de la violencia de género equivalen entre el 1,2 al 3,7 % del producto bruto de un país equivalente a lo que la mayoría de los gobiernos invierten en educación primaria.

Sin las mujeres no hay economía: el incremento del ingreso de una mujer tiene un fuerte impacto en la economía de la siguiente generación. Si una madre accede a educación primaria, sus hijos tendrán 25 % más de probabilidades de terminar la educación secundaria. El futuro de los niños depende de la educación de las madres.



Vemos en la educación de las más pobres incremento de defunciones por cada 1.000 nacidos vivos y en las más ricas, las defunciones son extremadamente menores. También si lo tomamos en cuanto a educación :sin educación o educación secundaria.

La educación tiene un cambio cualitativo en las defunciones por 1.000 nacidos vivos. A mayor nivel educativo, mejor ejercicio de los derechos en salud sexual y reproductiva.

## **17. Fortalecer los medios de ejecución y revitalizar la alianza mundial para el desarrollo sostenible**

Una agenda eficaz de desarrollo sostenible necesita alianzas entre los gobiernos, el sector privado y la sociedad civil. Estas alianzas inclusivas son necesarias a nivel mundial, regional, nacional y local. Se construyen sobre la base de principios y valores, una visión compartida y objetivos comunes que dan prioridad a las personas y al planeta. El sector público debe dar Agenda 2030 para el desarrollo sostenible.

## **Recomendaciones finales**

Lograr un cambio transformador: el papel de las políticas con perspectiva de género basadas en liderar el camino hacia la inclusión política, reclamar los legítimos roles en la economía, eliminar la violencia contra las mujeres empoderando y educando a las mismas alrededor del mundo.

Empoderamiento femenino: tener iguales derechos en la participación en actividades sociales, académicas, culturales, religiosas y públicas. Tener iguales derechos sociales y justicia económica. Tener capacidad de tomar decisiones financieras. Tener capacidad de decidir sobre su cuerpo.

Igualdad de género: bajo este concepto todos los seres humanos son libres para desarrollar sus capacidades personales y ser dueños de sus decisiones sin ningún tipo de limitación.

Impacto sobre la salud de la mujer: se logrará menor mortalidad materna, menor violencia y la mujer crecerá económicamente. La supervivencia, la salud y el bienestar de las mujeres, niños y adolescentes son esenciales para acabar con la pobreza extrema, fomentar el desarrollo y la resiliencia y lograr los objetivos de desarrollo sostenibles.

Educar y empoderar a las mujeres y a las niñas a fin de potenciar sus aptitudes y recursos personales.

En la edad adulta las mujeres contribuyen a la sociedad, la política y la economía de múltiples maneras para que puedan promover la salud y el bienestar e impulsar el desarrollo sostenible. Sus invaluable pero a menudo no reconocidas contribuciones abarcan conocimientos, resiliencia ante la adversidad, liderazgo con respecto a su propia salud y la de su familia, aportaciones a la fuerza del trabajo, participación en la vida cultural y política y capacidad de movilizarse y de movilizar a sus comunidades para prevenir y mitigar las crisis.

Reconstruir las comunidades, lograr cambios sociales y promover la paz.

Finalmente: en tiempos de pandemia, el COVID-19 no solamente va a causar muertes y daños entre nosotros sino que va a presentar una disrupción en el sistema de salud, con lo cual van a aumentar los problemas de salud mental, los problemas de muerte materna y de niños, HIV, malaria, TBC, enfermedades no comunicables, enfermedades mortales, poliomielitis, entre otras. Millones de empleos serán perdidos, la economía va a entrar en una gran contracción.

Esta pandemia nos ha robado nuestras oportunidades y nuestros sueños pero si ha servido para ilustrar alguna cosa es el valor que tiene el personal de salud, enfermeras, matronas, médicos.

Somos los más importantes de nuestras sociedades.

## Bibliografía

FUCHNER C. Conferencia de cierre del I Congreso Virtual Internacional e Interdisciplinario de Salud de la Mujer, La Plata, 2020.  
<<https://congresomujer.italianolaplata.org.ar/>>



# Atención centrada en la persona

**ORLANDO A. FORESTIERI**

**HORACIO PRACILIO**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

El cambio de paradigma en medicina está representado por el modelo bio-psico-social, que ha intentado encontrar una respuesta a las anomalías señaladas en el modelo biomédico. Para ello, propone que la enfermedad no está conceptualmente separada de la persona, ni ésta del entorno familiar, social y ambiental donde se desarrolla. Para este nuevo modelo, nada más acertado que el viejo concepto clínico de que «no hay enfermedades, sino enfermos».

## Palabras clave

Modelo biomédico; modelo biopsicosocial; atención centrada en la persona; salud integral de la mujer.

## Un cambio de paradigma

La evolución de la ciencia ha sido posible en la medida en que se han ido aceptando, no sin grandes debates, los cambios de paradigmas que marcaron siempre una ruptura epistemológica con el conocimiento científico vigente en un determinado momento histórico.

Aunque la medicina no es una ciencia en sí misma, sino una práctica basada en un conjunto de conocimientos de diversas disciplinas científicas, ha seguido el mismo camino de las ciencias que la sustentan, y además ha debido confrontar siempre con otros modelos médicos vigentes en todas las épocas y culturas. Las diversas formas de medicina, como respuesta social y cultural al problema de la salud y la enfermedad, han existido y competido entre ellas en toda la historia de la humanidad, y lo siguen haciendo en el siglo XXI, respondiendo a diversos paradigmas.<sup>(1)</sup>

Los cambios de paradigmas en la medicina oficial del mundo occidental, desde Hipócrates a la actualidad, han sido lentos hasta el surgimiento de la medicina científica, que en menos de siglo y medio fue modificando sus postulados teóricos, aunque la práctica médica no siempre parece reconocerlos. Según **JOSÉ ALBERTO MAINETTI**, el estatuto epistemológico de la medicina moderna pasa por tres etapas bien definidas. La primera o «científico-natural» se inicia en el siglo XIX, cuando alcanza el estatuto científico en base al modelo fisicalista de la ciencia moderna y el nacimiento de la era bacteriológica con Koch y Pasteur; considera a la medicina como ciencia natural aplicada, y da lugar al modelo biomédico promovido por Flexner en 1910 para la formación y práctica médica. La segunda etapa o «científico-social», aunque tiene antecedentes del siglo XIX con Virchow y Villerme, se consolida con la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1946, que reconoce a las ciencias socio-médicas como la antropología, la sociología, la ética y otras

humanidades como indispensables para la transformación del modelo biomédico en modelo «bio-psico-social» o antropológico, propuesto por G. Engels en 1977.<sup>(2)</sup> La tercera etapa surge con el cambio de modelo sanitario, pasando de la medicina curativa, centrada en el hospital, a la medicina preventiva orientada a la comunidad (modelo humanista), que da origen al movimiento de medicina familiar y comunitaria, rescata al viejo médico de familia o generalista, y promueve una pedagogía médica con base en las ciencias sociomédicas y humanísticas en la formación profesional.<sup>(3)</sup>

El cambio de paradigma desde el modelo biomédico al modelo bio-psico-social o antropológico, es el fundamento de la «atención centrada en la persona», que se basa en el reconocimiento integral de la persona como una unidad mente-cuerpo en su respectivo entorno social. Por lo tanto, resulta importante señalar las diferencias entre el modelo biomédico aún vigente en la mayor parte de los servicios de atención médica, y el modelo bio-psico-social, que no sólo debe ser patrimonio de la medicina familiar o general, también frecuente en la pediatría y la clínica médica, sino que debe aplicarse en todas las especialidades médicas. Este libro tiene el propósito de promover el cambio de paradigma para la atención integral de la mujer, limitada por el modelo biomédico a una visión centrada en el aparato reproductor, a partir de la propia definición de la especialidad.

## **Del modelo biomédico al modelo bio-psico-social**

Teniendo como base el modelo cartesiano de la ciencia originado en el siglo XVII, la medicina científico-natural considera que el estudio de las ciencias básicas como la química, la física y la biología, resultan suficientes para comprender el fenómeno de la salud, la enfermedad y la muerte. Los

éxitos en el control de las enfermedades transmisibles, y de la medicina del siglo XX en el tratamiento del dolor y de muchas enfermedades, producto del fenomenal desarrollo científico y tecnológico moderno, parecen corroborar aún esta hipótesis.

Sin embargo, la persistencia y la aparición de numerosas dolencias y patologías de difícil control como las enfermedades cardiovasculares, degenerativas, oncológicas, los problemas de salud mental y ciertas enfermedades sociales, demuestran que la medicina moderna es insuficiente para la prevención y la reducción de la morbi-mortalidad humana. Por otra parte, la insatisfacción cada vez mayor de los pacientes con el modelo de atención vigente en los servicios de salud, por diversas razones, vienen señalando desde hace mucho tiempo la necesidad de un cambio.

El postulado principal del paradigma expresado en el modelo biomédico es que existen entidades llamadas *enfermedades*, que por diversas causas, generalmente físicas, químicas o biológicas, internas o externas, en determinado momento alteran el equilibrio del organismo humano. En base a esto, sostiene que dichas enfermedades son categorizables como cualquier otro fenómeno natural, y que la enfermedad puede considerarse independientemente de la persona que la sufre y de su contexto social. También que pueden separarse las enfermedades mentales de las físicas, existiendo un grupo intermedio de procesos psicosomáticos donde parece que la mente actúa sobre el cuerpo. A pesar de la evidencia científica de la teoría epidemiológica de la multicausalidad, la ciencia médica parece sostener aún la idea de que cada enfermedad tiene un agente causal específico, que la investigación biomédica trata de descubrir. En consecuencia, la tarea del médico es diagnosticar la «enfermedad» y prescribir un tratamiento específico, destinado a eliminar la causa o aliviar

los síntomas. El instrumento para ello es el método clínico, con el cual el médico es un observador indiferente, y el paciente un receptor pasivo de ese proceso.

A pesar del éxito de este paradigma en la prevención y control de las enfermedades transmisibles y otras patologías agudas y crónicas por deficiencias nutricionales, intoxicaciones, traumatismos, etc., el modelo fue mostrando numerosas anomalías que en el ejercicio de la profesión médica, especialmente en la clínica y la medicina familiar, impedían comprender y tratar las dolencias de muchos pacientes. En gran parte de los pacientes atendidos en consultas médicas, no resulta posible asignarles una categoría nosológica basada en una alteración fisiológica o anatómica. En una población masivamente afectada por un factor específico, infeccioso, tóxico o ambiental, unas personas se enferman y otras no, como ocurrió recientemente con la pandemia de COVID-19.

El llamado «efecto placebo» como influencia simbólica sobre el paciente de una intervención, incluyendo la propia relación médico-paciente, resulta muy difícil de explicar desde el punto de vista biomédico.

El concepto actual de *resiliencia* muestra que ciertos factores personales fortalecen la resistencia o la inmunidad frente a la enfermedad. Los factores sociales aumentan o disminuyen la susceptibilidad a padecer enfermedad en general, y no enfermedades específicas, y el apoyo social amortigua los efectos de los factores ambientales estresantes. Por último, la moderna psico-neuro-endocrino-inmunología (PNIE), a la que por lo señalado anteriormente pronto habrá que agregarle el prefijo «socio», ha derrumbado para siempre la dicotomía mente-cuerpo que todavía suele usar la medicina para diagnosticar las dolencias de los pacientes.<sup>(4)</sup>



## Modelo bio-psico-social

El cambio de paradigma está representado por el modelo bio-psico-social, que ha intentado encontrar una respuesta a las anomalías señaladas en el modelo biomédico.

Para ello propone que la enfermedad no está conceptualmente separada de la persona, ni ésta de su entorno familiar, social y ambiental donde se desarrolla. Para este nuevo modelo, nada más acertado que el viejo concepto clínico de que «no hay enfermedades, sino enfermos».

Las categorías nosológicas convencionales se deben emplear como marco de referencia, pero siempre en el contexto del individuo y su circunstancia. Todas las enfermedades tienen componentes mentales como físicos, y las causas son siempre múltiples, aunque a veces sea útil centrar la terapia en un agente causal.

En el modelo bio-psico-social, los aportes de las ciencias sociales como la sociología, la psicología y la antropología son fundamentales, así como de otras humanidades médicas como la bioética. La diversidad cultural de las personas y las comunidades hace que más allá de sus bases biológicas, la enfermedad sea una construcción social cuya percepción, comprensión y capacidad de respuesta individual y comunitaria es dependiente de la cultura, y el médico no es ajeno a ese proceso cultural.

Los antropólogos diferencian entre la *enfermedad percibida*, la *enfermedad existente* y la *enfermedad reconocida socialmente*, y en inglés se utilizan diferentes palabras para diferenciar la enfermedad (*disease* o *sickness*), de la dolencia o malestar del paciente (*illness*). Dado que alguien con una enfermedad puede no sentirse enfermo, y a la inversa otro sentirse mal sin tener una enfermedad demostrable, pero ambos pueden ser pacientes, los médicos de familia se han definido como

especialistas en «dolencias», para acompañar en todos los casos al paciente a lo largo de su ciclo vital.

La relación médico-paciente en el modelo bio-psico-social es un componente fundamental del proceso de cuidado o atención.

En primer lugar, la relación interpersonal tiene un efecto importante sobre la enfermedad y su evolución. El médico no es un simple observador de la realidad del paciente, su sola presencia ejerce una influencia simbólica sobre él, a la cual **BALINT** denominó la «droga médico», haciendo referencia al efecto placebo de la terapéutica medicamentosa.

El médico participa con sus conocimientos, ideas, creencias y expectativas acerca de la salud y enfermedad, y por lo tanto en ese trabajo relacional modifica lo que está observando. Por otra parte, resulta absolutamente necesario, y no sólo en la medicina familiar, incluir a la familia en el proceso de observación y cuidado. **DOHERTY** y **BAIRD**, al señalar a la relación médico-paciente como la «ilusión de la diada», han propuesto pensar la relación en términos triangulares: *médico-paciente-familia* y sus interacciones recíprocas.

La perspectiva triangular de la relación médico-paciente-familia enriquece el potencial clínico del médico para el diagnóstico, la adherencia al tratamiento, apoyo en la recuperación y en los cambios en el estilo de vida.

La aplicación práctica de este nuevo modelo médico debe ir acompañada de un cambio en la forma y los instrumentos clásicos del método clínico. Con este nuevo paradigma, la tarea del médico consiste en comprender la naturaleza de la enfermedad, así como entender al paciente y al significado que tiene la dolencia para él. Para ello, **MCWHINNEY** propone el «método clínico centrado en el paciente», que se basa en la

escucha activa, a diferencia del «método clínico centrado en el médico», propio del modelo biomédico, cuyo principal instrumento es la anamnesis o interrogatorio con preguntas pre-definidas para poder identificar un determinado síndrome clínico. Cuando este aparece, el médico pasa directamente a indicar el tratamiento, restando importancia a cualquier otra cuestión manifestada por el paciente.<sup>(5)</sup> Siendo el proceso salud-enfermedad un continuum en la vida de una persona, donde no es posible establecer un límite preciso, la función del médico no es sólo diagnosticar y curar las enfermedades, sino cuidar la salud, teniendo en cuenta a la persona que enferma en su contexto vital.

Para los médicos de atención primaria —generalistas, médicos de familia, pediatras, clínicos, gerontólogos o ginecólogos, entre otros—, el cambio de paradigma significa pasar:

**De la atención anteriormente centrada en el paciente hospitalizado al paciente ambulatorio. De la asistencia de la enfermedad al cuidado de la salud, incluyendo la promoción y prevención además de la recuperación y la rehabilitación.**

Pero el aspecto más importante al llevar a la práctica médica el nuevo paradigma es el cambio de un *modelo médico centrado en órganos, en sistemas o en enfermedades*, a un modelo centrado en la *persona humana integral*, es decir, un modelo de abordaje de la salud humanizado. Ello implica considerar todas las dimensiones de la condición humana cuando se trata de intervenir en la solución a los problemas de salud.

El desarrollo de la medicina basada en el modelo biomédico, siguiendo el enfoque analítico de la ciencia positiva, es decir, fragmentando la

realidad humana en diversas partes para su observación, fue dejando de lado al médico general o familiar, y fue dividiendo la práctica médica en múltiples especialidades, según distintos criterios biológicos:

- por etapas de la vida (Pediatría, Geriatría);
- por sistemas orgánicos (Cardiología, Ginecología);
- por patologías (Infectología, Oncología);
- y hasta metodologías de diagnóstico y tratamiento (Cirugía, Imagenología).

La medicina moderna fue extendiendo y profundizando esta fragmentación de la práctica, por lo que ha sido uno de las razones de las críticas frecuentes a la deshumanización de la medicina.

Es indudable que para que el cambio de paradigma se exprese en la práctica de los servicios de salud, es indispensable producir la necesaria transformación cultural en la educación médica, es decir, en el ámbito de formación de los profesionales de la salud. En tal sentido, los currículos innovados de las nuevas facultades de Medicina en nuestro país han incorporado el modelo bio-psico-social como eje de la formación médica, y se han eliminado las denominaciones de las asignaturas tradicionales por áreas temáticas integrales por ciclo de vida: *salud infanto-juvenil, salud de la mujer, salud del adulto y el anciano*, entre otras.

Del mismo modo, así como la Pediatría se ocupa del cuidado integral de la salud del niño y el adolescente, la Clínica Médica ha sido siempre la especialidad para el abordaje integral de la salud del adulto, y la Geriatría del adulto mayor, la Ginecología debe superar un nombre que parece limitar la especialidad al estudio del aparato reproductor femenino. Tal como lo vienen haciendo en la práctica la mayoría de los ginecólogos, deben asumir el rol y la denominación de médicos especialistas en *Salud Integral de la Mujer*. La estructura y el contenido de este libro pretende

incorporar este enfoque en el desarrollo de toda la problemática de la salud integral de la mujer según el modelo bio-psico-social.

## Importancia en la calidad de la atención

El concepto de la atención centrada en la persona, además de su sentido ético y filosófico en cuanto al cambio de paradigma que hemos señalado, ha tenido una aplicación en la búsqueda de la calidad de los servicios de salud, para lo cual se suele mencionar como «atención basada en el paciente».

En el año 2001, el informe Crossing the Quality Chasm («Cruzando el Abismo de la Calidad») del Instituto de Medicina de los Estados Unidos consagró a la atención centrada en el paciente como una de las seis dimensiones fundamentales de la calidad, junto con la efectividad, la eficiencia, la seguridad, la oportunidad y la equidad. Esto significó un reconocimiento al trabajo de organizaciones como el Picker Institute y Planetree, que venían impulsando una atención que, sin dejar de ser técnicamente efectiva, fuera mucho más sensible a las preocupaciones y el bienestar de los pacientes.

**PICKER** definió en 1986 la atención centrada en el paciente como «un valor central de la organización, que guía su planificación, sus prestaciones y su evaluación de la atención, basada en alianzas mutuamente beneficiosas para los profesionales de la salud, los pacientes y las familias».

Aparece aquí la propuesta concreta del cambio de paradigma de un modelo de atención basado en el médico y la enfermedad, en el cual el paciente tiene un rol pasivo como receptor de un tratamiento, hacia un modelo en el cual el paciente ocupa un lugar protagónico, participando

activamente de su tratamiento y transformándose en un verdadero «socio» de su propia atención.

La atención centrada en la persona es una forma de entender y practicar la atención sanitaria que adopta conscientemente el punto de vista de los individuos, los cuidadores, las familias y las comunidades como partícipes y beneficiarios de sistemas de salud que inspiren confianza, estén organizados no tanto en función de enfermedades concretas, sino de las necesidades integrales de la persona, y respeten las preferencias sociales. Exige también que los pacientes reciban la información y el apoyo que necesitan para tomar decisiones y participar en su propia atención y que los cuidadores estén en condiciones de rendir al máximo dentro de un entorno de trabajo favorable.

La atención centrada en la persona es más amplia que la atención centrada en el paciente, en la medida en que trasciende la consulta clínica para englobar también la salud de las personas en su propia comunidad y la crucial función que desempeña la población en la configuración de la política sanitaria y los servicios de salud.

Para la OMS, «la atención centrada en la persona constituye el eje sobre el que giran el resto de las dimensiones relacionadas con la intervención basada en la evidencia científica, la organización del servicio, la interdisciplinariedad y el ambiente».

Asimismo, la atención centrada en la persona también se puede interpretar como un modelo de atención para mejorar la calidad de vida, entendida como la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y el sistema de valores en el que vive, y en relación con sus objetivos, sus expectativas, las normas y sus inquietudes.

La atención centrada en la persona debe ser un valor central de las organizaciones sanitarias, que guíe sus planificaciones, prestaciones y evaluación de la atención que brinda. Ella se basa en la generación de alianzas mutuamente beneficiosas para los profesionales de la salud, los pacientes y sus familias.

El Instituto Picker ha establecido los siguientes ocho principios:<sup>(6)</sup>

- 1. Respeto por los valores, las preferencias y las necesidades expresadas por los pacientes:** debemos involucrar a los pacientes en la toma de decisiones, reconociendo que son individuos con sus propios valores y preferencias. Se les debe brindar un trato digno, con respeto y con sensibilidad de sus valores culturales y autonomía. Las decisiones deben ser adecuadamente informadas y compartidas.
- 2. Coordinación e integración de la atención:** una atención coordinada puede reducir los sentimientos de vulnerabilidad del paciente. Incluye la coordinación del cuidado clínico, de los servicios de soporte o apoyo y el trabajo en equipo de quienes integran la institución de salud.
- 3. Información y capacitación:** sobre el estado clínico, el progreso y el pronóstico, sobre procesos de cuidado y de atención, sobre cómo facilitar la autonomía, el autocuidado y la promoción de salud.
- 4. Confort físico:** manejo del dolor; asistencia en las actividades y necesidades de la vida diaria. Respeto de la privacidad, la limpieza y la comodidad en el entorno del hospital.
- 5. Apoyo emocional y alivio de temores y ansiedad:** el miedo y la ansiedad asociados con la enfermedad pueden ser tan debilitantes como los efectos físicos. Se debe calmar la ansiedad sobre el estado clínico, el tratamiento y el pronóstico, la ansiedad sobre el impacto

de la enfermedad sobre sí mismo y su familia, y la ansiedad sobre el impacto económico de su dolencia en el paciente.

- 6. Participación de la familia y amigos:** se deben brindar comodidades para quienes brindan contención emocional al paciente, respetando y reconociendo el rol de familiares y amigos como «abogados» del paciente. Se debe apoyar a los miembros de la familia como socios en el cuidado y reconocer sus necesidades.
- 7. Continuidad de atención en las transiciones asistenciales:** brindar información detallada y comprensible de los medicamentos, limitaciones físicas, dieta, etc. Planificar y coordinar los servicios después del alta y asegurarse de que los pacientes y familiares comprenden esa información. Informar sobre el acceso al apoyo clínico, social, físico y financiero de manera continua.
- 8. Acceso a la atención:** fácil acceso a la ubicación de hospitales, clínicas y consultorios médicos; disponibilidad de transporte; facilidad en la programación de citas; accesibilidad a los especialistas o servicios especializados cuando se hace una derivación; instrucciones claras acerca de cuándo y cómo obtener referencias.

El desarrollo de sistemas de atención más integrados y centrados en la persona tiene el potencial de generar beneficios significativos para la salud y la atención sanitaria de todas las personas, en particular una mejora del acceso a la atención de la salud, de los resultados sanitarios y de la educación sanitaria, un aumento de la satisfacción de los usuarios, de la satisfacción laboral de los trabajadores de la salud y de la eficiencia de los servicios.<sup>(7)</sup>



Si se analiza la propuesta de **DAWN BROOKER** (2004), podemos establecer ciertas estrategias básicas para cumplir con la atención centrada en la persona:

- 1.** Respetar y valorar al individuo como miembro de pleno derecho de la sociedad.
- 2.** Elaborar un plan de atención individualizado en sintonía con las necesidades cambiantes de las personas, con nuevos elementos de compensación y de reafirmación.
- 3.** Llegar a comprender la perspectiva de la persona.
- 4.** Ofrecer medidas de apoyo para mejorar su bienestar.

Según encuestas en algunos países, el 30 % de personas de la región todavía carecen de acceso a la atención, y de los que la reciben, menos del 40 % califica como buena la calidad.<sup>(7)</sup>

Los ministros de salud de las Américas han respaldado un conjunto de medidas para garantizar que todas las personas tengan acceso equitativo a servicios de salud oportunos, eficientes, seguros y de calidad que satisfagan las necesidades de salud.

El Dr. **HERNÁN MONTENEGRO** (OMS)<sup>(8)</sup> propone cinco estrategias para impulsar unos servicios de salud integrados y centrados en las personas:

- 1.** Comprometer y empoderar a las personas y a las comunidades para que tomen un rol activo en su salud y en los sistemas de salud.
- 2.** Fortalecer la gobernanza, la responsabilidad y la rendición de cuentas para ganar en legitimidad, transparencia y confianza.
- 3.** Reorientar los servicios de salud para asegurar la provisión de los cuidados en el lugar más apropiado y maximizar los resultados en la salud.

4. Fortalecer la coordinación de la atención entre proveedores, organizaciones y dispositivos de atención más allá del sector sanitario, para incluir a los servicios sociales y otros.
5. Crear un entorno que facilite el cambio.

Consustanciados con las mencionadas recomendaciones y como responsables de la Salud Integral de la Mujer nos permitimos sugerir estos aspectos:

- Atención centrada en la mujer
- Respeto por los derechos humanos de la mujer
- Promoción de la igualdad de género

## Atención integral de la salud de la mujer

La atención integral de la salud de la mujer representa un claro ejemplo del concepto de atención centrada en la persona. Por lo tanto, no sólo debe revestir el aspecto biológico de la mujer, sino abordar propuestas alternativas que analicen sus necesidades desde el punto de vista humano e integral, incluyendo la situación familiar, social y espiritual.

El cuidado primordial de la salud de la mujer implica la necesidad de un programa integral, vale decir con un enfoque participativo de actores de distintas disciplinas que, en conjunto, logren una resultante positiva: mejorar la salud de las mujeres.

Esta estrategia permitirá el abordaje de los problemas de salud prevalentes en los distintos ciclos vitales, la prevención de enfermedades transmisibles y no transmisibles, la adecuación de protocolos de

asistencia, investigación y desarrollo terapéutico orientados a las patologías prevalentes.

El objetivo primario apunta a *mejorar las condiciones de salud de las mujeres en edad reproductiva, y extenderlo al climaterio y senescencia.*

La evolución biológica de la mujer, el creciente incremento de la expectativa de vida y los modelos sociales, culturales y económicos en los que se ve insertada, comprometen al equipo de salud a desarrollar acciones inmediatas en pos de mejorar la calidad de vida de las mujeres.<sup>(9)</sup>

La atención integral de la salud de la mujer implica un compromiso del equipo de salud en especial y de las autoridades sanitarias en general en lograr un modelo de atención humanizado. En este caso, la atención centrada en la persona implica las siguientes cuestiones más específicas:

- El respeto de los derechos humanos de las mujeres
- Una vida exenta de temores y de violencia
- El derecho a la autodeterminación, a tomar sus propias decisiones, incluidas las decisiones relacionadas con la vida sexual y reproductiva
- El grado máximo de salud que se pueda lograr, a través de:
  - Servicios de salud de buena calidad, disponibles, accesibles y aceptables para las mujeres.
  - No discriminación. No se niega un tratamiento por razones de raza, etnicidad, casta, religión, discapacidad, estado civil, ocupación ni convicciones políticas.
  - Privacidad y confidencialidad. Prestación de atención, tratamiento y orientación de manera privada y confidencial; la información se revela sólo con el consentimiento de la mujer.
  - Información. Derecho a conocer la información que se ha recogido acerca de su salud y tener acceso a esta información.

Finalmente, la sensibilidad a las cuestiones de género y la igualdad de género implica reconocer la diversidad de las personas, la manera cómo se tratan entre sí, su acceso a los recursos para proteger la salud y a menudo la manera cómo el sistema de salud las trata, teniendo en cuenta sus necesidades e inquietudes de salud específicas, de manera que sean igualmente capaces de comprender sus derechos y su potencial para estar sanos.

## Atención durante los ciclos vitales

La salud de las mujeres y las niñas está influenciada por la biología relacionada con el sexo, el género y otros determinantes sociales.

Las mujeres son más longevas que los hombres. En 2016, la esperanza de vida mundial al nacer era de 74,2 años para las mujeres y de 69,8 años para los varones.<sup>(10)</sup>

Sin embargo, la morbilidad es más elevada en las mujeres, que utilizan los servicios de salud más que los hombres, sobre todo los de salud reproductiva.

Las enfermedades no transmisibles, que siguen siendo la principal causa de muerte en el sexo femenino, causaron 18,9 millones de defunciones de mujeres en 2015.

Las enfermedades cardiovasculares son las que provocan el mayor número de defunciones entre las mujeres. Por lo que respecta al cáncer, el de cuello uterino y el de mama son los más frecuentes, y el carcinoma pulmonar, es la principal causa de defunción.

La depresión es más común en las mujeres que en los hombres (3,6 %). En el caso de la depresión unipolar, es dos veces más frecuente .

Las lesiones autoinfligidas, incluido el suicidio, son actos que se pueden realizar en cualquier momento de la vida, y fueron la segunda causa de defunción entre las mujeres de 15 a 29 años de edad en 2015.

Una de cada tres mujeres puede sufrir agresiones físicas y sexuales en algún momento de su vida.

Las mujeres y las niñas de poblaciones desplazadas a la fuerza o que viven en zonas de conflicto se ven más afectadas por las perturbaciones de los sistemas de salud, las dificultades para acceder a la atención sanitaria, y las violaciones y demás formas de violencia en contextos bélicos.

Cada día, cerca de 830 mujeres fallecen por causas prevenibles relacionadas con el embarazo y el parto.

La mayoría de las personas infectadas por el VIH son también mujeres, especialmente las jóvenes de 15 a 24 años.

En los hogares y las comunidades, las mujeres son, sobre todo, quienes se ocupan de procurar cuidados a otras personas.

El 70 % del personal sociosanitario mundial es femenino. Sin embargo, la mitad de la contribución de las mujeres a la salud mundial, que equivale a 3 billones de dólares anuales, no se remunera.

## Conclusiones

El cambio de paradigma que se propone desde la ACP (Atención Centrada en la Persona) debe sostenerse como principal recomendación en las políticas de salud de Cuidados Primordiales de la Salud de la Mujer.

Es impostergable el ejercicio del modelo bio-psico-social como herramienta de aplicación en lo asistencial, en lo docente, en la investigación y en la extensión universitaria.

La evolución sociocultural implica que la relación médico-paciente se sostenga como un vínculo indisoluble y que esa diada se fortalezca a través del tiempo.

Todas las intervenciones efectivas en pos de la salud de la mujer redundarán, sin duda, a mejorar su calidad de vida.

## Bibliografía

- (1) KUHN TS. *La estructura de las revoluciones científicas*. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 1990.
- (2) ENGELS G. *La necesidad de un nuevo modelo médico: un reto para la biomedicina*. Science, 1977.
- (3) MAINETTI JA. *La transformación de la medicina*. Cap. II. La Plata: Quirón; 1992.
- (4) CEITLIN J, GÓMEZ GASCÓN T. *Medicina de Familia: la clave de un nuevo modelo*. SemFyc, 1997.
- (5) MCWHINNEY IR. *Medicina de familia*. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1995.
- (6) PIRKER INSTITUTE. *Patient-Centered Care Improvement Guide*. Planetree, in collaboration with Picker Institute, 2008.
- (7) OPS/OMS, 2019.
- (8) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). *Las mujeres y la salud. Los datos de hoy, la agenda de mañana*, 2009. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_IER\\_MHI\\_STM.09.1\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_MHI_STM.09.1_spa.pdf)
- (9) ARRIGHI A. *Biología del envejecimiento en la mujer*. Buenos Aires, 2001.
- (10) DW Akademie, 4-2019.





## II. EDUCACIÓN MEDICA

---



# e-Learning en educación médica

**MARIANO GRILLI**

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA B Y CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

INSTITUTO DE GINECOLOGÍA (MAR DEL PLATA)

## Resumen

La evolución tecnológica en los últimos treinta años ha cambiado de manera vertiginosa la educación médica, principalmente por el desarrollo de la informática y el uso de Internet. Y esto mismo ha permitido que la génesis del conocimiento haya crecido de manera exponencial, afectando directamente a todos los actores que están involucrados en el proceso de enseñanza-aprendizaje (PEA), quienes han debido desarrollar una actitud constante de conocimiento y actualización en las nuevas tecnologías de comunicación e información orientadas a la enseñanza médica. Cuando hablamos de educación médica (EM) hacemos referencia de manera estricta a las actividades de aprendizaje que se llevan a cabo luego de la carrera de grado, mediante programas formales orientados a la actualización, con duración definida y metodología tradicional (cursos, congresos, talleres, seminarios, etc.). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) la llama educación permanente y hace referencia a la educación en el trabajo y para el trabajo del equipo de salud y al desarrollo profesional continuo, mediante cualquier aprendizaje formal e informal del médico durante su vida profesional.

## Palabras clave

Internet; educación médica permanente; conocimiento.

## Proceso de enseñanza-aprendizaje y entorno *e-learning*

El tiempo es oro. El conocimiento y la habilidad para alcanzarlo, asimilarlo y desarrollarlo también.

El siglo XXI es el siglo del saber, el siglo de la racionalidad científica y tecnológica.<sup>(1)</sup>

Hoy, la información disponible es generada día tras día. Y muchas veces cambiada o mejorada del día a la noche. Esto nos influye sobremanera. ¿Cómo? Demandando toda nuestra capacidad y potencialidad para poner al tope nuestro proceso de aprendizaje, exigiendo la mejora de nuestra capacidad de analizar problemas de manera lógica, adaptarnos más rápido y mejor, desaprender lo obsoleto y reaprender nuevas modalidades y estrategias para enfrentar a la realidad diaria que se nos presenta (URBIOLA PEREYRA).

El saber modifica el mundo que nos rodea y nuestro mundo está mutando con la aceleración con que los nuevos conocimientos aparecen. Nuestro presente es totalmente distinto a los anteriores y por eso se lo define como posmoderno en la cultura.<sup>(1)</sup>

Toda actividad involucrada con el proceso de enseñanza y aprendizaje (PEA) va cambiando activamente y nos obliga a la tarea de modificar las estrategias y la metodología, para lograr, en términos de URBIOLA PEREYRA, varios objetivos:

- Aprender más rápidamente
- Manejar el propio proceso de aprendizaje

- Manejar grandes cantidades de información en períodos más cortos de tiempo
- Sistematizar esquemas de clasificación y discriminación de información y conocimiento

Es necesario explicar algunos conceptos sobre los distintos estilos de aprendizaje. Por supuesto que estos estilos no son estancos, y sobre todo, están íntimamente relacionados con otras variables socio-culturales. Por ejemplo, cuando se aprende un nuevo concepto, algunos se enfocan en ciertos detalles, mientras que otros lo hacen en los aspectos lógicos; algunos se sienten más independientes y prefieren aprender solos. Hay quienes buscan estudiar junto a otros compañeros o cerca de sus profesores; otros quizá prefieran leer o asistir a conferencias, mientras otro grupo de alumnos prefiere realizar actividades prácticas.

Para **HONEY** y **MUMFORD** los estilos de aprendizaje son cuatro:<sup>(2)</sup>

**Activista:** se implican plenamente y sin prejuicios en nuevas experiencias, crecen ante los desafíos y se aburren con los largos plazos.

**Reflexivo:** aprenden con las nuevas experiencias pero sin estar directamente involucrados en ellas, disfrutan en la búsqueda de datos y su análisis minucioso antes de llegar a alguna conclusión.

**Teórico:** están más a gusto si lo que se les enseña forma parte de un sistema, modelo, teoría o concepto. Disfrutan el análisis y aceptan todo lo que pueda ser lógico.

**Pragmático:** su fuerte es la aplicación práctica de las ideas. Se apasionan ante una nueva idea e intentan aprovechar la primera oportunidad para experimentarlas.

El tiempo ahora es más corto, el espacio es más pequeño: lo uno se denomina «aceleración de la historia», lo otro es la «aldea global». En la sociedad del conocimiento, la ciencia y la tecnología van conquistando los distintos ámbitos que comprenden la vida. Transformarán nuestro modo de pensar, de sentir, y de actuar como aspectos fundamentales de lo cognitivo, lo axiológico y lo motor, dimensiones esenciales del hombre.<sup>(1)</sup>

La vasta información que se genera en la actualidad a cada minuto es ya imposible de registrarse, aprehenderse, retenerse y asimilarse como se hacía antaño. Hoy es necesario focalizar las capacidades de pensamiento que promuevan la búsqueda de conocimiento y las posibles alternativas para analizar problemas y generar o crear soluciones al respecto (URBIOLA PEREYRA).

Son las nuevas generaciones las que ingresan a este mundo cambiante en todas las áreas, científica y tecnológica, política, económica, social y cultural, y son ellas las que están y estarán transformando la economía mundial y el estatus de la educación.

La Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) hace referencia con la «sociedad del conocimiento» a todo este proceso de génesis y transmisión de los nuevos saberes. Y esta «sociedad» está relacionada íntimamente con dos factores: a) duplicación del volumen del conocimiento (cada dos a tres años), y b) la publicación diaria de 7.000 artículos científico/técnicos. Dadas las circunstancias expuestas, pronostican que en las próximas tres décadas habrá cambios científicos equivalentes a los desarrollados en los últimos tres siglos.<sup>(3)</sup>

Las nuevas posibilidades de acceso a la información científica producen un efecto positivo en la satisfacción de las necesidades del proceso de aprendizaje, aunque esto todavía no ha sido aprovechado en todo su potencial.

Pero, ¿por qué ocurre esto? La cantidad de información utilizable en lo mediato e inmediato, fundamental para nuestro desarrollo cognitivo, es superior a la que estaba disponible hace apenas un par de años y esta tendencia continúa acelerándose. Y como si esto fuera poco, esta generación de conocimiento diario va de la mano con las nuevas posibilidades de la comunicación global que tienen las personas en la actualidad. De todas maneras, si se utiliza de manera positiva la cantidad de conocimiento disponible y la comunicación moderna, contribuirá a satisfacer las necesidades de aprendizaje de manera sinérgica.<sup>(4)</sup>

Ahora, las personas suelen percibir y adquirir el conocimiento mediante modalidades disímiles, tal cual sus ideas, pensamientos y acciones. Incluso, hay personas que tienen preferencias en determinadas estrategias cognitivas, las cuales tienen acción directa en el proceso de otorgar un significado a la nueva información. A estas estrategias se las llama *estilos de aprendizaje*, y no son más que formas de recopilar la información, su organización e interpretación.

Se puede definir a los estilos de aprendizaje como los rasgos cognitivos, efectivos y fisiológicos que sirven como indicadores relativamente estables, de cómo los discentes perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje. De otra manera más sencilla, diríamos que es una descripción de las actitudes y comportamientos que determinan la forma preferida de aprendizaje del individuo.<sup>(2)</sup>

Históricamente, el concepto de aprendizaje ha estado centrado, de manera preferencial, en el profesor. Esta imagen del profesor lo muestra como el principal orador y quien realiza la mayor parte del trabajo intelectual, mientras que sus oyentes, los alumnos, son concebidos como receptores pasivos de la información que el profesor les transmite. Aunque este método tradicional no es el camino más efectivo para los alumnos, ya

que no les brinda herramientas para que desarrollen y hagan uso de habilidades cognitivas superiores para resolver los problemas cotidianos complejos, no dejamos de reconocer que una clase o conferencia magistral es la modalidad más efectiva para el aprendizaje memorístico y basado en la repetición.<sup>(4)</sup>

La evolución tecnológica en los últimos treinta años ha cambiado de manera vertiginosa a la educación médica, principalmente por el desarrollo de la informática y el uso de Internet. Y esto mismo ha permitido que la génesis del conocimiento haya crecido de manera exponencial, afectando directamente a todos los actores que están involucrados en el PEA, quienes han debido desarrollar una actitud constante de conocimiento y actualización en las nuevas tecnologías de comunicación e información orientadas a la enseñanza médica.<sup>(3)</sup>

Este cambio bio-informático tiende a llevar a la enseñanza «tradicional», fundamentada generalmente en un estilo metodológico centrado en el docente, a un segundo plano educativo, debiendo dejar paso a proceso que permita una enseñanza-aprendizaje más dinámica, más flexible en convivencia con las nuevas tecnologías 2.0.<sup>(5)</sup>

También, surgen otros factores a tener en cuenta, que inciden sobre el método de enseñanza tradicional. Estos, se presentan como barreras que impiden o al menos dificultan el acceso de las personas a este tipo de proceso educativo. Reconocemos tres problemas que lo afectan:

- **Geográficos:** las personas residentes en áreas alejadas de centros educativos ven disminuidas sus posibilidades de acceso a la educación. De la misma manera, se ven impedidas de una continuidad en sus estudios las personas discapacitadas, que también tendrán inconvenientes o impedimentos para desplazarse al centro educativo.

- **Temporales:** está instalada cierta rigidez con el horario, ya que se establece de antemano para que se reúna para el dictado de una clase el profesor con los alumnos. Ciertamente, hay personas que no pueden concurrir en ese horario, generalmente por tema laboral. Y no hay otra oportunidad horaria, o sea, doble turno.
- **Demanda:** es improductivo crear e impartir cursos presenciales formativos cuando la demanda local es baja. Si bien los interesados pueden ser pocos, y no sea efectivo dictar un curso presencial, muchas veces, por los impedimentos anteriores, se crea una baja expectativa, que de hecho, la baja demanda puede no estar asociada al bajo interés sino a problemas geográficos y temporales.<sup>(2)</sup>

La era digital impone su paso y el crecimiento de su entorno provee diversas herramientas vinculadas con el PEA. Esta nueva era digital permite que el alumno pase de la etapa de aprendizaje clásico o pasivo a otro tipo de aprendizaje interactivo, ya que ellos desean dejar de ser parte de un modelo estático de transferencia informativa para ser partícipes activos del aprendizaje digital. Además, les permite trabajar en equipo, pensar de manera crítica y más creativa, y reflexionar acerca de su propio proceso de aprendizaje.<sup>(4)</sup>

Ya en 1998, la UNESCO hace hincapié en la necesidad de formación en el estrato docente sobre las técnicas de información y comunicación aplicadas en la educación.<sup>(3)</sup> Pasó el tiempo y poco se obtuvo. En el 2009, en la Conferencia Mundial sobre la Educación Superior se vuelve a insistir sobre la necesidad de intensificar la formación docente con programas que brinden conocimientos y herramientas necesarias para el PEA en el

siglo XXI, y esto abarca la educación abierta y a distancia y la incorporación de las tecnologías de la información y la comunicación en la currícula.<sup>(6)</sup>

## Educación a distancia

¿A qué llamamos educación a distancia (EAD)? Lo podemos definir como: «un sistema tecnológico de comunicación bidireccional, que sustituye la interacción personal en el aula de profesor-alumno como medio preferente de enseñanza, por la acción sistemática y conjunta de diversos recursos didácticos y el apoyo de una organización tutorial, que propician el aprendizaje autónomo del alumno».<sup>(7)</sup>

Independientemente de la definición que escojamos, la EAD es concebida como una modalidad, una metodología, un sistema tecnológico de gran significación, un procedimiento, un proceso pedagógico, un medio de comunicación, una forma de enseñanza-aprendizaje, una estrategia, etc. Se trata de una respuesta de la sociedad contemporánea a las crecientes demandas sociales de la educación.<sup>(6)</sup>

Cuando hablamos de educación médica (EM), hacemos referencia de manera estricta a las actividades de aprendizaje que se llevan a cabo luego de la carrera de grado, mediante programas formales orientados a la actualización, con duración definida y metodología tradicional (cursos, congresos, talleres, seminarios, etc.). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) la llama *educación permanente* y hace referencia a la educación en el trabajo y para el trabajo del equipo de salud y al desarrollo profesional continuo, mediante cualquier aprendizaje formal e informal del médico durante su vida profesional.<sup>(8)</sup>

La EAD tiene como principio la educación iterativa, a lo largo de toda la vida, lo que supone un acceso más democrático y flexible a quien está



interesado en realizarla. Esta actividad se torna cada vez más necesaria, ya que está demostrada la corta vida útil de los conocimientos que se adquieren, por lo que el acceso a la EAD es una herramienta con que se puede enfrentar las exigencias laborales actuales. Actualmente debe considerarse a la EAD como una alternativa o un complemento de la formación presencial que permite dar respuesta a las necesidades de formación y capacitación que plantea una sociedad cada vez más diversificada y en constante progreso.<sup>(9, 6)</sup>

Los antecedentes de la EAD como práctica sistematizada los encontramos ya en el siglo XVIII. Con la aparición del correo nacional, comienza lo que hoy llamamos EAD, con cursos por correspondencia, de los que se toma como fecha de referencia un anuncio aparecido en el diario norteamericano *The Boston Gazette*, fechado el 20 de marzo de 1728, donde se ofrecían materiales de enseñanza por correspondencia.

Sin embargo, sin ser estrictamente EAD, durante el siglo XV, con la invención de la imprenta de Gutenberg, los textos impresos ampliaron las posibilidades educativas de todos los estudiantes, permitiendo su educación sin la presencia física del profesor. Recién en 1833 se registra en Suecia un curso por correspondencia de Contabilidad y en el año 1843, en Inglaterra, Isaac Pitman creó la Phonografic Corresponding Society para la enseñanza de la taquigrafía. En 1856, Charles Toussain y Gustav Laugenschied en Berlín (Alemania), fueron patrocinados por la Sociedad de Lenguas Modernas para enseñar francés por correspondencia; esta fue quizá la primera institución verdaderamente de enseñanza por correspondencia.<sup>(6)</sup>

A lo largo del siglo XX, la EAD fue *in crescendo*, como una alternativa a la formación tradicional, sin exigencia de estructuras rígidas en el espacio-tiempo, ya que podía dirigirse a quienes por su situación geográfica, status

físico, compromiso laboral o por elección propia, optaran por este sistema dadas sus necesidades o impedimentos.<sup>(10)</sup>

Entonces, la evolución de la EAD tuvo tres etapas bien definidas. La primera data de 1830 y se la denomina «comunicación epistolar o correspondencia», como ya se mencionó anteriormente. La segunda, ya en el siglo XX, específicamente entre los años 1950 y 1960, estuvo caracterizada por la aparición de los recursos audiovisuales que complementaban al texto escrito. Estos recursos eran la radio, cine y televisión, medios de comunicación masivos. Por último, la tercera etapa, surgida en la década de los 80 del siglo XX, llamada «modular multimedia», hizo de las computadoras personales y de los sistemas multimedia (impresiones, audio, video, CD-ROM, etc.) la combinación ideal para el desarrollo de la EAD.<sup>(6)</sup>

En la actualidad, la nueva modalidad educativa de la EAD se lleva a cabo por Internet. Esta se encuentra en el centro de tres pilares necesarios para su éxito: la formación profesional de los médicos en actividad, la educación a distancia y las tecnologías actuales. Las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC) disponibles para promover la educación por Internet, no son sinónimo de aprendizaje garantizado a distancia. Las TIC son solo un medio, por cierto efectivo, para el desarrollo de la EAD y también son ideales para potenciar a la educación presencial tradicional.<sup>(8)</sup>

Como hemos visto, la EAD se transforma en una opción interesante para vencer barreras sociales, geográficas, físicas, temporales, mediante la implementación de las TIC, lo que permite en la actualidad, internet mediante, que esta modalidad sume cada vez más adeptos, que haya cada vez más demanda global de contenidos útiles para la práctica diaria, con comunicación horizontal con los docentes permitiendo el ida-vuelta de la

información que se necesita, con independencia de tiempo-espacio y ritmo de aprendizaje, y prescindiendo de la presencia física.<sup>(6)</sup>

Entonces, ¿es cierta esta expansión tan fuerte en el PEA? Sin duda que sí. La implicancia de las TIC transformó a la EAD *on line* o por Internet. La Fundación para el Desarrollo de la Función Social de las Comunicaciones (FUNDESCO) la define como «un sistema de impartición de formación a distancia, apoyado en las TIC que combina distintos elementos pedagógicos: Instrucción clásica (presencial o autoestudio), las prácticas, los contactos en tiempo real (presenciales, videoconferencias o chats) y los contactos diferidos (tutores, foros de debate, correo electrónico)». <sup>(2)</sup>

En estos tiempos modernos, nos lleva la inmediatez, es decir, ya o dentro de un rato se va a producir algún cambio en el conocimiento, se presentará o probará un nuevo fármaco o un determinado método de diagnóstico quedará caduco.

Por eso la EAD por internet necesita un nuevo modelo de proceso de aprendizaje que involucre a un docente transformado en su concepción tradicional, a un alumno con rol activo y preparado para construir su nuevo conocimiento y de la implementación interactiva bidireccional entre profesor-estudiante y entre estudiante-estudiante.<sup>(7)</sup>

Es cosa probada que las conferencias magistrales o los materiales escritos, por sí solos, no producen cambios en la práctica del médico. El proceso de cambio es complejo, y con estas acciones solo se consigue crear conciencia de la necesidad de un cambio, el primer estadio para lograrlo.

En el proceso de educación médica continua, sus elementos de calidad y el impacto en el PEA son aplicables en la EMC por internet.

Por eso:<sup>(8)</sup>

- El texto plano como elemento de calidad educativa es de valor limitado.
- La interactividad entre sus actores presenta mayor eficacia en el PEA.
- Los ejercicios prácticos, la repetición y la retroalimentación parecen asociarse a mejores resultados en términos de aprendizaje.

Los avances que se han producido a nivel internacional en lo que respecta a los medios de comunicación masiva han incidido positiva y profundamente en el desarrollo de esta modalidad de educación. Fundamentalmente debemos verlo como una respuesta de la sociedad contemporánea a las crecientes demandas sociales de la educación.<sup>(6)</sup>

## Aprendizaje sin distancia

Se dice frecuentemente que la educación a distancia hace referencia a la no presencia física. El aprendizaje sin distancia hace referencia al proceso inmediato de adquisición de conocimientos. En esta era de globalización, tener cierta información se acompaña de crecimiento personal y profesional. En esta era de globalización del conocimiento, la inmediatez no tiene distancia.

La sociedad contemporánea presenta a la educación crecientes demandas, tanto a las concepciones en torno a los objetivos y el alcance del fenómeno educativo, como a los escenarios en que éste tiene lugar en la denominada era de la información.

La EAD nace como respuesta a la necesidad de formación de personas adultas que por circunstancias diversas, no tenían tiempo para asistir a las

instituciones educativas. A medida que la necesidad de formación y actualización permanente se fue incrementando, aparece la *andragogía* cuyo objetivo es el estudio de los métodos, estrategias, técnicas y procedimientos eficaces para el aprendizaje del adulto. Además busca responder a los intereses, necesidades y experiencias del alumno partiendo de la realidad del adulto y orientar las pautas para dirigir su aprendizaje.

El término *andragogía*<sup>(11)</sup> proviene de las voces griegas *andros* (hombre, persona mayor) y *ago* (guíar o conducir), que es la ciencia y arte de instruir y educar permanentemente al hombre en cualquier período de su desarrollo psicológico-biológico-social en función de su vida en diferentes espacios y niveles. Por medio de esta, la educación no flota en un medio estanco, si no que busca el modo de repensar continuamente cuáles serían los métodos más eficientes de alcanzar la calidad, de salvar las distancias y favorecer el crecimiento y madurez personal e intelectual de un número cada vez mayor de personas de todos los géneros y latitudes. Como concepto fundamental, en la andragogía, el alumno es el centro del PEAD. Aquí él decide qué, cómo y cuándo aprende, y ante todo considera sus necesidades, intereses y su experiencia para la construcción de conocimientos, desarrollo de habilidades y actitudes que coadyuven en el logro de los aprendizajes que necesite.<sup>(12, 6)</sup>

«El nuevo entorno en que se desarrolla la educación superior una vez concluido el período de universidad de masas, ha hecho de la calidad de la docencia el principal elemento diferenciador. En este nuevo contexto de *accountability* (rendición de cuentas) el profesorado es la piedra de toque principal de la reforma universitaria. El gran reto es adaptar su papel a una nueva realidad en donde el aprendizaje ya no se concentra exclusivamente

en el aula sino que pasa también por el acceso a las TIC, por el aula virtual y por la enseñanza semipresencial y a distancia».<sup>(2)</sup>

La Society for Information Technology and Teacher Education ([SITE](#)) enumera los dos principios básicos del PEA, donde el docente se enfrenta con el desarrollo tecnológico para brindar a los alumnos ciertas habilidades que puedan ser efectivas en su entorno: 1) integrar la tecnología a todo programa de formación docente y 2) integrar la tecnología en la formación y experimentación en entornos educativos que hagan uso innovador de ella.<sup>(3)</sup>

Actualmente, las TIC brindan un rango amplio de herramientas que sirven para transformar las clases tradicionales (centradas en el profesor, aisladas del entorno y limitadas al texto de clase), en entornos de conocimientos ricos, interactivos y centrados en el alumno. Sin duda, transformar el paradigma tradicional del aprendizaje es la meta que se debe alcanzar, y son las nuevas tecnologías digitales las que muestran el camino del cambio en el PEA, creando nuevos escenarios de aprendizaje, con alumnos activos y participativos, motivados y comprometidos, asumiendo mayores responsabilidades en su educación, alcanzando mejores estándares de conocimiento mediante una libertad intelectual derivada de estos cambios. [Thomas Kuhn](#) señala que las revoluciones científicas se producen cuando las viejas teorías y métodos ya no pueden resolver los nuevos problemas. A estos cambios de teorías y de métodos los llama «cambios de paradigma».<sup>(4)</sup>

Hay ciertas diferencias de la EMC cuando la efectuamos vía internet, que la tradicional y clásica no goza. Estos elementos valorizan a quienes la adoptan.<sup>(8)</sup>

- Tendencia mundial creciente en el uso de Internet
- Mayor cobertura y alcance, en comparación con la EMC tradicional

- Eficiencia mayor
- Impacto en la práctica clínica

Entonces, las nuevas tecnologías deben integrarse a todo programa de formación docente, ya que los docentes tienen que aprender su manejo práctico y teórico y la manera más eficiente de incorporarla a su actividad educativa.<sup>(4)</sup>

Por último, esta formación virtual, no solo aporta una nueva cultura de aprendizaje como se ha dicho, sino que promueve una apertura intelectual, generación de conocimiento intuitivo, constructivo, creativo y crítico, posibilitando así el acceso a la formación, capacitación o actualización de personas que, por distintas razones o motivaciones, no pueden formarse mediante otras modalidades de aprendizaje.<sup>(9)</sup>

Definición del término virtual según la [Real Academia Española](#)

(Del lat. *virtus*, fuerza, virtud).

1. adj. Que tiene virtud para producir un efecto, aunque no lo produce de presente, frecuentemente en oposición a efectivo o real.

2. adj. Implícito, tácito.

3. adj. Fís. Que tiene existencia aparente y no real

‘Virtual’ según el diccionario [Merriam-Webster](#)

1: being such in essence or effect though not formally recognized or admitted a *virtual* dictator

2: being on or simulated on a computer or computer network print or *virtual* books a *virtual* keyboard: such as

a: occurring or existing primarily online *virtual* shopping

b: of, relating to, or existing within a virtual reality a *virtual* tour

3: of, relating to, or using virtual memory

4: of, relating to, or being a hypothetical particle whose existence is inferred from indirect evidence *virtual* photons— compare REAL\_SENSE 3

Estoy convencido de que el único tipo de educación que existe es la autoeducación

ISAAC ASIMOV

## Tecnologías de la información y el conocimiento

La utilización de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) ha sido el motor para que el desarrollo científico tecnológico llegara a su punto más alto. Esto trajo aparejado nuevos escenarios educativos, promovidos por la aparición de videoconferencias, aulas digitales, *video streaming* o cursos a través de internet. Este cambio docente, con estas nuevas tecnologías y con la inmediatez que internet nos brinda, permite adecuarse al cambio global en las ciencias médicas, permitiendo un intercambio masivo de información, un ida y vuelta necesario para el crecimiento personal y colectivo de los profesionales de la salud. El rápido acceso a fuentes de información teórica, acceso a sitios con cirugías complejas, transmisión de conferencias en directo y accesibilidad *on line* de cursos formativos e informativos, transforman al siglo XXI en un etapa de fluidez científica y accesibilidad a toda esfera educativa imaginable.

Las características de estas redes de información interconectadas de manera global (inmaterialidad, interactividad, instantaneidad, múltiples códigos, interconexión, elevados parámetros de calidad de imagen y sonido, digitalización, diversidad de contenidos, influencia sobre los procesos mentales) permiten el acceso a cantidades ingentes de información y la comunicación, tanto entre personas como entre grupos, facilitan el acceso a mucha información y a la adquisición de conocimientos.<sup>(13)</sup>



Las TIC están dejando su huella en la transformación global de la comunicación. No solo en las ciencias, sino también en la economía, negocios, industria, ya que estas herramientas han cambiado el modo en que los individuos, estén donde estén, se comunican e interactúan dentro de su esfera de desarrollo. De todas maneras, en las ciencias médicas, su influencia es tal, que es menester reformular el proceso de aprendizaje, el rol de «profesor» y de los alumnos.<sup>(4)</sup>

Se están produciendo cambios no imaginados respecto a lo ocurrido antiguamente por la irrupción de otras tecnologías, sea la imprenta o la electrónica, pero su espectro va más allá de lo que es la información y la comunicación, pues induce cambios en la estructura social, económica, laboral, jurídica y política, al promover, estimular y desarrollar la intercomunicación global, permitiendo que la participación social de los actores sea universal.<sup>(5)</sup>

Esta aplicación de las TIC en la docencia médica, hoy ya es indispensable, dado que internet mediante, surge ese escenario etéreo donde los alumnos y docentes interactúan, se comunican, intercambian información y crean redes sociales.<sup>(14)</sup>

Las TIC son el conjunto de tecnologías que permiten el acceso, producción, tratamiento y comunicación de información presentada en diferentes códigos (texto, imagen, sonido,...), y su elemento más representativo es la computadora en cualquiera de sus versiones (escritorio o transportables) y por supuesto internet.<sup>(15)</sup> Son, en realidad, un conjunto convergente de tecnologías provenientes de la microelectrónica, la informática (máquinas y software), las telecomunicaciones y la optoelectrónica. El impacto que están produciendo en toda la vida del ser humano es una revolución que se enmarca en un conjunto más amplio de

cambios en nuestra sociedad y se concreta en una denominación: la *sociedad de la información*.<sup>(16)</sup>

Desde una perspectiva institucional la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (**OECD**) define las TIC como «aquellos dispositivos que capturan, transmiten y despliegan datos e información electrónica y que apoyan el crecimiento y desarrollo económico de la industria manufacturera y de servicios».<sup>(17)</sup>

Si bien es necesario conocer y manejar correctamente las herramientas asociadas a las TIC, esto está relacionado con la actitud de las personas frente a estas, la actitud, el disfrute y la seguridad son tan importantes como las habilidades prácticas dentro de la informática. Como veremos más adelante, estas nuevas estructuras, *e-Learning* mediante, priorizan la capacidad de «aprender a aprender» y, luego, a extrapolar lo aprendido a nuevas situaciones que se plantean. Sin duda, por lo antedicho, la actitud de cada uno hacia las TIC muestra un lugar relevante, ya que estas nuevas tecnologías también obligan a un aprendizaje y/o actualización constante.

Cuando se analiza la historia de acuerdo a sus formas de comunicación y transmisión del conocimiento, se encuentra un denominador común: «ninguna tecnología nueva eliminó a la anterior sino que la complementó». Parafraseando a **LAVOISIER**, nada se pierde, todo se transforma. La evolución de las sociedades está marcada por los distintos tipos de transmisión del conocimiento e información.<sup>(18)</sup> Actualmente, todas las herramientas informáticas, sean computadoras, multimedia, internet, redes locales..., son los sistemas y recursos necesarios para la elaboración, almacenamiento y difusión digitalizada de la información, de tal manera que nace una nueva etapa social, cultural y científica denominada «sociedad de la información y del conocimiento».<sup>(19)</sup>

Con anterioridad, se pueden reconocer cinco grandes períodos históricos: la **Sociedad Oral** comienza con el hombre, donde lo aprendido era transmitido a la descendencia por los que más experiencia tenían, coincidentemente con los que tenían mayor edad, un poco de tradición y otro poco de empirismo. El lenguaje era su herramienta para comunicarse y el cerebro, la fuente de almacenamiento.

La **Sociedad Escritural** comienza con las distintas formas de representación escrita en paredes, papiros, etc. Su importancia radicaba en trascender las generaciones por medio de pictogramas o glifos que, visto en perspectiva, legó gran información para los investigadores antropológicos y afines. Estas escrituras fueron evolucionando, primero se usó paredes de cuevas, alejadas de la erosión natural, luego la madera, el papiro y el papel.

La **Sociedad Tipográfica** comienza con Gutenberg y su imprenta, la cual permitió difundir experiencias y conocimientos a lugares alejados, en formatos bastante durables, con una dirección estipulada de lectoescritura, que luego devino en documentos con fines educativos. Su punto de inflexión en la transmisión de conocimientos se apoyó en las bases en que la información impresa y en forma repetida, podía trasladarse a lugares distantes de los centros de formación académica.

La **Sociedad Mediática** comienza con el telégrafo, pero son la radio y la televisión los elementos centrales, distintivos de una época, donde la llegada de conocimientos nuevos se aceleró y mejoró en calidad, por el aporte de la imagen.

Si bien, en la actualidad estamos viviendo en la **Sociedad Digital**, se la denomina generalmente como la *Sociedad de la Información y Conocimiento*, ya que la globalización e intercomunicación global permite

que todos reciban cierta información, en tiempo real y a medida en que suceden los acontecimientos.<sup>(18,20)</sup>

**Tim Berners-Lee** es un físico que en 1980 en el Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN) desarrolló Enquire, un pequeño programa que permitía enlazar ideas. Años después lo transformó en algo mejor, naciendo en 1989 el lenguaje de la web, el Hypertext Markup Language (HTML), con ayuda de su colega Robert Cailliau. En 1991 el lenguaje se puso a disposición de la comunidad. Un estudiante llamado Marc Andressen que estaba en el NCSA viajó por red, lo encontró y escribió el primer navegador: **Mosaic**. Este se convirtió en **Netscape Navigator** y Andressen en presidente de **Netscape Communications Corporation**. Podemos decir que la combinación de tecnología y momento se produce cuando estalla la web en 1994.<sup>(20)</sup>

El Informe Mundial sobre la Educación (1998) de la UNESCO expresa que las nuevas tecnologías constituyen un desafío a los conceptos tradicionales de enseñanza y aprendizaje, pues redefinen el modo en que profesores y alumnos acceden al conocimiento, y por ello tienen la capacidad de transformar radicalmente estos procesos. Hasta no hace mucho, las clases tradicionales estaban centradas en el profesor, aisladas del entorno, con modalidad pasiva de transmisión de la información, donde existían límites en el conocimiento, se exponía y listo. Las TIC están produciendo el cambio en estas conductas clásicas, afrontando los nuevos desafíos educativos con éxito, aprovechando las nuevas tecnologías y aplicándolas al aprendizaje, con el fin de transformar el paradigma tradicional educativo.<sup>(4)</sup>

Entonces, ¿qué nos propone el uso de las TIC? Inmaterialidad, interconexión, interactividad entre los sujetos y con la información, instantaneidad, calidad y flexibilidad de la imagen y sonido, digitalización,

influencia sobre los procesos (sociedad, educación, investigación y en la medicina); rapidez en el desarrollo e implantación de las innovaciones; penetración en todos los sectores; desarrollo de nuevos lenguajes (informático y multimedia); distribución de la información no lineal; diferenciación y segmentación de los usuarios según sus pretensiones o especialidades; preferencia hacia la automatización y sistematización en el funcionamiento y el uso de las tecnologías; pluralidad de tecnologías y, capacidad de almacenamiento formidable para depositar información.<sup>(14)</sup>

También en el área educativa propone múltiples usos como recurso didáctico, objeto de estudio, medio de comunicación y medio para la administración y gestión de investigación.<sup>(13)</sup> Y en el quehacer diario de los médicos, las TIC están instaladas mediante la informatización de historias clínicas, digitalización de imágenes radiológicas e interconsultas vía web. Es de esperar, entonces, que sea la herramienta fundamental para potenciar la instalación definitiva en la EMC dentro de las opciones educativas disponibles.<sup>(8)</sup>

## Impacto en la educación

Cuando se habla de implementación de TIC en la educación, se hace referencia a una educación virtual dentro del PEA, es decir, una clase no física, reemplazada en muchos casos por sitios web de depósito o desarrollo de contenido y tareas, donde el profesor físicamente está presente a través de los instructivos o por medios de comunicación sincrónica o asincrónica y el estudiante a distancia interactúa con el profesor u otros estudiantes a través de las herramientas de comunicación desarrolladas al efecto. Sus principales componentes son: a) la plataforma

virtual de enseñanza, b) el tutor, c) el contenido y tareas del curso, d) el estudiante y e) el uso de computadoras como mediador de aprendizaje.<sup>(3)</sup>

Un campus virtual (CV) es el lugar para la enseñanza, aprendizaje e investigación creado mediante la confluencia de múltiples aplicaciones de las TIC: internet, la web, comunicación electrónica, video, videoconferencia, multimedia y publicación electrónica.<sup>(21)</sup>

Así, el uso de las TIC en la enseñanza médica se ha incrementado considerablemente, porque facilita el proceso educativo a partir de sus aplicaciones; sin embargo, el personal docente y los estudiantes han de tener claro que estas herramientas sólo son un apoyo para su práctica, y que de ellos depende el cambio a lograr.<sup>(14)</sup> Dado que estas tecnologías procesan, almacenan, sintetizan y representan la información de distintas formas, cualquiera que tenga la infraestructura y cierta alfabetización digital, puede ingresar, elegir y desarrollar la propuesta educativa a distancia que más le convenga.<sup>(12)</sup>

Es necesario hacer la distinción entre los llamados modelos de enseñanza y modelos de aprendizaje, ya que la dicotomía entre el uso del término *enseñar* y el término *aprender*, data de mediados del siglo pasado, cuando se establecen dos vías de progreso en el conocimiento de los procesos educativos: la generada desde una psicología del aprendizaje, con una amplia implantación en América del Norte, y la generada desde una didáctica general, más acorde con la tradición de los países latinos europeos. Obviamente ambas son aproximaciones complementarias, pero el acento puesto en una u otra vertiente del problema marca las diferencias. Así aparecieron los sistemas de enseñanza asistida por computadoras (CAI) y los de aprendizaje asistido por computadoras (CAL) (por sus siglas en inglés).<sup>(20)</sup>

Las TIC están conformadas por ciertos conceptos básicos. La tecnología se define como la ciencia que estudia los medios técnicos y los procesos empleados en diferentes escenarios. La tecnología de la información o informática es la ciencia que estudia las técnicas y procesos automatizados que actúan sobre los datos y la información. La palabra 'informática' proviene de la fusión de los términos 'información' y 'automática', lo que originalmente significaba la realización de tareas de producción o de gestión por medio de máquinas (autómatas). Las tecnologías de la comunicación o, más precisamente, de la telecomunicación estudian las técnicas y procesos que permiten el envío y la recepción de información a distancia. Por último, comunicación es el proceso por el cual se transmite un mensaje por un canal, entre un emisor y un receptor, dentro de un contexto y mediante un código conocido por ambos.<sup>(22)</sup>

Hoy, la relación del médico con la EMC, TIC mediante, está cambiando a pasos acelerado en este mundo globalizado y sin horizontes. La concepción educativa del médico pasa por adquirir capacidad de encontrar, organizar, relacionar y aplicar el conocimiento, pero sobre todo, saber comunicarlo a sus pares y a la sociedad.<sup>(14)</sup>

Concretamente, para garantizar el éxito del PEA a través de las TIC, es fundamental lograr un cambio de mentalidad de los docentes, estimulando a la interacción que les permiten acceder mediante estas tecnologías, mostrando la creación de espacios de diálogo e intercambio de información y conocimientos, y la inmediata comunicación con sus pares, favoreciendo proyectos pedagógicos y de investigación a través de internet (**OLIVAR** y **DAZA**).

Ya en 1998, el Informe Mundial sobre la Educación de la UNESCO hacía hincapié sobre el impacto de las TIC en los métodos tradicionales de

enseñanza y aprendizaje, y vaticinaban vientos de transformación en el proceso de enseñanza-aprendizaje: es el camino en que docentes y alumnos accederán al conocimiento y la información. Allí se señala:

Las nuevas posibilidades que hoy surgen ejercen un poderoso influjo en la satisfacción de las necesidades básicas de aprendizaje, y es evidente que ese potencial educativo apenas ha sido aprovechado. Estas nuevas posibilidades aparecen como resultado de dos fuerzas convergentes, ambas, subproductos recientes del proceso de desarrollo general. En primer lugar, la cantidad de información utilizable en el mundo —a menudo importante para la supervivencia y el bienestar básico— es inmensamente mayor que la que existía hace sólo pocos años y su ritmo de crecimiento continúa acelerándose. Por otro lado, cuando una información importante va asociada a otro gran adelanto moderno — la nueva capacidad de comunicarse que tienen las personas en el mundo de hoy— se produce un efecto de sinergia. Existe la posibilidad de dominar esta fuerza y utilizarla positiva y metódicamente para contribuir a la satisfacción de necesidades de aprendizaje bien definidas.<sup>(4)</sup>

Pero la información no es todo. Tener la información no es poseer el conocimiento. Es solo la materia prima necesaria, pero solo con la educación se transformará en conocimiento, se debe aprender qué hacer con la información. El poder real lo da el saber qué hacer con la información que se obtiene.

Se habla mucho sobre la Sociedad de la Información, pero educación mediante, se logrará un mejor producto, la Sociedad del Conocimiento o mejor aún, en Sociedad del Aprendizaje. Entonces, es oportuno definir el concepto de información y conocimiento. *Información* alude a cualquier expresión verbal, numérica, gráfica o de otro tipo que posee un significado determinado dentro de un contexto concreto, y cuyo último objetivo es comunicar algo. *Conocimiento* es la capacidad para actuar, a partir de una determinada información, como respuesta a la comprensión de la naturaleza de algo y la aplicación de ciertas habilidades o capacidades



complementarias. A partir de estos conceptos, es donde el PEA debería dejar de lado la enseñanza clásica. El profesor deja de ser el centro de conocimiento total, transformándose en facilitador, guía y tutor del PEA de los alumnos, propugnando en ellos la adquisición de hábitos y destrezas para la búsqueda, selección y tratamiento de la información, o sea, saber efectuar una investigación bibliográfica y ejercer la lectura crítica de los textos.<sup>(16)</sup>

## Adiós al maestro

¿Supuso la imprenta la desaparición del profesor? Alguien pensaría que el profesor o el maestro iban a desaparecer porque ya no era necesaria su misión de transmitir los conocimientos. Estos podían ser guardados en los libros.

Pero como contrapartida también podemos afirmar que algunos sistemas de e-Learning siguen una línea equivocada. Ofrecen contenidos didácticos en soporte electrónico suprimiendo al profesor. ¿Podemos llamar a esto acción formativa?<sup>(21)</sup>

Estamos en una etapa de transición tecnológica y algo desequilibrada, ya que tenemos una generación nueva de estudiantes, de la era del conocimiento, para anticuados sistemas educativos, donde la virtualización, ofimática e informática están buscando su lugar, aunque todavía de manera paulatina y lenta. Pero es en realidad fundamental la influencia en el uso de las TIC que tienen los nuevos estudiantes, en su vida universitaria, durante la EMC y en su vida de relación cotidiana. Los docentes también cambian su ritmo, recurren constantemente a las TIC para el desarrollo de sus actividades en el PEA y la investigación,

consumen información de revistas científicas directamente de la red, ya que de a poco, el formato electrónico va imponiéndose al impreso.<sup>(3)</sup>

En la década de los ochenta, con la aparición de la computadora personal, se comenzó a utilizar esta tecnología con fines educativos y formativos, aunque en ese entonces sólo se utilizaba como material de apoyo educativo para realizar algunas tareas, por lo cual se acuñó el término *enseñanza asistida por computadora*, con un enfoque de enseñanza conductista.

Con el surgimiento de la multimedia y la Internet, en particular la web, la computadora se comenzó a utilizar con fines didácticos. La mejora de la capacidad de las computadoras y el surgimiento de nuevos soportes, como los CD-ROM interactivos y la posibilidad de integrar audiovisuales, permitió elaborar materiales con contenidos vinculados, teniendo unas características de navegación parecidas a las propias de la web. El período conocido como *multimedia educativa* tuvo su vigencia hasta mediados de los noventa, en este periodo predominó el constructivismo como enfoque pedagógico.

En la segunda mitad de los años noventa, con la consolidación de la Internet, inicia la era de la teleformación apoyada en páginas web educativas.

Esto favoreció una mayor autonomía del estudiante a través del estudio independiente, y el proceso de enseñanza se centró en el aprendizaje colaborativo.

A principios de siglo se incorpora la gestión de la organización educativa y las técnicas de gestión del conocimiento a través del uso de las TIC, lo que permite aprovechar el capital intelectual de las instituciones. Cada vez hay un mayor desarrollo de tecnologías sofisticadas aplicadas a la

educación pero su uso es más sencillo, y facilita el acceso a un abanico de contenidos formativos. Aumentó la interacción y retroalimentación a través de las diferentes herramientas de comunicación apoyada en las TIC y se han creado estándares de calidad educativa y técnica que facilitan el intercambio de información y contenidos entre plataformas de diferentes instituciones.<sup>(12)</sup>

El alumno no será más el receptor pasivo de un conocimiento que se le entrega para que se lo aprenda y luego lo repita ante su transmisor. No será más un actor pasivo de su aprendizaje. El alumno del futuro será autónomo para su aprendizaje. Avanzará a su propio ritmo, crecerá con su propio aprendizaje.<sup>(1)</sup>

Se entiende como educación virtual al desarrollo de actividades inherentes al PEA en una clase no física, reemplazada en muchos casos por sitios web de depósito o desarrollo de contenido y tareas, donde el profesor físicamente está presente a través de los instructivos o por medios de comunicación sincrónica o asincrónica y el estudiante a distancia interactúa con el profesor u otros estudiantes a través de las herramientas de comunicación desarrolladas tal efecto. La educación virtual utiliza las TIC, a través de la web, como forma de distribución y acceso al contenido electrónico del curso, mediante aplicaciones ftp y http; donde el trabajo autónomo del estudiante es el principal componente junto con la plataforma virtual de enseñanza, el docente-tutor, el contenido y tareas del curso y el uso de computadoras como mediador de aprendizaje.<sup>(3)</sup>

Las TIC nos permiten en la actualidad con mínimos esfuerzos la configuración de una enseñanza verdaderamente adaptada a las características personales de los estudiantes, a sus necesidades de estilos de aprendizaje, y a sus preferencias respecto a los sistemas simbólicos con

los que desea interaccionar con la información. Desde esta perspectiva, ofrecen al estudiante la posibilidad de una elección real de cuándo, cómo y dónde estudiar, ya que pueden introducir diferentes caminos y diferentes materiales, algunos de los cuales se encontraran fuera del espacio formal de formación. En consecuencia, se favorece que los estudiantes sigan su propio progreso individual a su propia velocidad y de acuerdo a sus propias circunstancias. Esto en cierta medida supone que pasemos de una cultura de la enseñanza, a una cultura del aprendizaje, ya que la mejor forma de aprender no es reproduciendo los conocimientos, sino construyéndolos. Y ello exige una actitud activa por parte del estudiante, y no pasiva en la interacción con la información.<sup>(23)</sup>

Las instituciones de formación docente deberán optar entre asumir un papel de liderazgo en la transformación de la educación, o bien quedar rezagadas en el camino del incesante cambio tecnológico. Para que la educación pueda explotar al máximo los beneficios de las TIC en el proceso de aprendizaje, es esencial que tanto los futuros docentes como los docentes en actividad sepan utilizar estas herramientas. Las instituciones y los programas de formación deben liderar y servir como modelo para la capacitación tanto de futuros docentes como de docentes en actividad, en lo que respecta a nuevos métodos pedagógicos y nuevas herramientas de aprendizaje. También deben tomar la iniciativa para determinar la mejor forma de utilizar las nuevas tecnologías en el contexto de las condiciones culturales y económicas y de las necesidades educativas de su país.<sup>(4)</sup>

Hoy, el profesorado universitario mira perplejo cómo nuevas tecnologías se introducen poniendo en cuestión sus viejos métodos de investigar, de pensar y de enseñar. Estos profesores sólo podrán entender e integrar las tecnologías en su actividad docente e investigadora si comprenden que no

son solo herramientas sino que conforman un nuevo universo comunicativo que afectan al modo cómo almacenamos la información, tanto como también al modo cómo pensamos y quizás a nuestra propia evolución futura.<sup>(20)</sup>

Las TIC constituyen una herramienta poderosa para apoyar este cambio y para facilitar el surgimiento de nuevos roles en docentes y alumnos. El desarrollo profesional que implica incorporar las TIC a la enseñanza y al aprendizaje es un proceso continuo en el que los docentes deben actualizar sus conocimientos y habilidades permanentemente, al compás de los cambios del plan de estudios y de la tecnología disponible. Dado que los individuos se desarrollan en etapas y maduran con el tiempo, este desarrollo personal debe ir acompañado por uno organizacional en los centros de formación y universidades. Las TIC son, de hecho, una invaluable herramienta de apoyo en el desarrollo profesional de los docentes, entre otras razones, porque les permiten aprender en forma práctica a utilizar la tecnología.<sup>(4)</sup>

De forma tradicional se ha llamado formación a distancia a la que se produce cuando el profesor y el alumno no se relacionan en el mismo sitio y al mismo tiempo de forma física. Pero las nuevas tecnologías trastocan los factores espacio y tiempo. El docente-tutor (antes profesor) puede y, de hecho, mantiene una relación educativa *on line* con el alumno sin ninguna dificultad.

Lo grandioso es que «las nuevas tecnologías suprimen las distancias al conseguir una relación *on line* entre el alumno y el profesor, y entre el alumno y los contenidos didácticos».<sup>(21)</sup>

Así pues, el uso de las TIC nos invita a sustituir la antigua mano de obra por un capital humano con nuevas aptitudes, comprendiendo que el aprendizaje se centra en los individuos, promoviendo la personalización,

sabiéndose adaptar a los cambios continuamente y teniendo una visión sistémica que permita una transformación real de la sociedad. Este escenario conduce a un cambio metodológico que reclama nuevos retos a los docentes, y esto hace que sea necesario dotarlos de las herramientas y la formación necesaria para que sean capaces de implementarlo.<sup>(24)</sup>

## TIC y posgrado

La enseñanza virtual u *on line* es definida por la Fundación para el Desarrollo de la Función Social de las Comunicaciones (FUNDESCO) como: «Un sistema de impartición de formación a distancia, apoyado en las TIC que combina distintos elementos pedagógicos: Instrucción clásica (presencial o autoestudio), las prácticas, los contactos en tiempo real (presenciales, videoconferencias o chats) y los contactos diferidos (tutores, foros de debate, correo electrónico)».<sup>(2)</sup>

Como hemos visto, las TIC deben aplicarse en el PEA de manera planificada, racional y ética, para no caer en los mitos del e-Learning como la solución a los problemas que se presentan en la educación tradicional. Por eso, no cabe duda que el reto es cómo educar a la «generación net» y cómo lograr la implementación en los docentes de las nuevas herramientas de aprendizaje electrónico como la web 2.0 y la web en la nube, para gestionar y desarrollar procesos de educación médica mediante e-Learning acordes a las necesidades formativas, de actualización o entrenamiento de los estudiantes y profesionales médicos.<sup>(12)</sup>

Toda esta tecnología ha logrado superar los escollos que presentaban la educación a distancia tradicional, relacionada con el aislamiento del alumno y la nula posibilidad de llevar a cabo trabajos. Además, las TIC están evolucionando constantemente, lo que le otorga mayor potencial de

interacción a través de ellas. En los últimos años se ha desarrollado una segunda generación de herramientas y aplicaciones web, llamada web 2.0, basada en comunidades de usuarios que facilitan el intercambio de información y la colaboración.<sup>(8)</sup>

Sin duda, estas tecnologías han permitido ir generando un gran potencial de aplicaciones, desde compartir grandes volúmenes de datos *on line* hasta mantener una videoconferencia a miles de kilómetros de distancia. Esto revoluciona el panorama educativo cambiando el rumbo de la enseñanza médica, mediante lo que se denomina *formación virtual o e-Learning*.<sup>(25)</sup>

A tal punto se va imponiendo, que el solo análisis de costos muestra una diferencia significativa de la EMC por internet con respecto a la EMC tradicional. Por ejemplo, en esta, hay que tener en cuenta: costos administrativos, costo del salón, refrigerio o café, sonido, proyección, audio, papelería y secretaría. Los docentes, si son invitados, también tienen un costo: honorarios si procede, viáticos, hotelería y comidas. Para el alumno también suma gastos: inscripción, lucro cesante, refrigerio y traslados. En cambio, en la EAD por internet, tiene gastos administrativos, soporte técnico, desarrollo de materiales educativos, diseño curricular, mantenimiento del campus virtual, apoyo metodológico al cuerpo docente, tutelaje de los alumnos y honorarios docentes si procede. Para los alumnos, solo la inscripción a la actividad, si tiene cargo.<sup>(8)</sup>

Aún con todo el esfuerzo e inversión en recursos materiales y humanos que hay que hacer, los beneficios de la integración de las TIC a la EAD son palpables, evidentes y posiblemente no estemos observando todavía la magnitud de su impacto.<sup>(26)</sup>

Las experiencias desarrolladas por las universidades con las TIC les auguran un futuro prometedor en el PEA. Ha facilitado la mayoría de los

procesos administrativos, el desarrollo de metodologías innovadoras en el PEA y ha permitido el acceso a la formación superior de nuevos grupos de personas. Especialmente en este proceso educativo ha contribuido a mejorar el trabajo individual y autonomía de los alumnos, la facilidad para el desarrollo de trabajos en equipo y colaborativos, la posibilidad de modificar y adaptar los métodos de evaluación y la interacción bidireccional entre el profesorado y el alumnado.<sup>(17)</sup>

El aporte no es menor. Ha permitido reducir los problemas de espacio y tiempo y ha mejorado el aspecto comunicativo (comunicación sincrónica y asincrónica) por intermedio del chat, del correo electrónico, o a través de las videoconferencias. Ha puesto a disposición del alumno gran cantidad de información, que si bien por sí sola no significa conocimiento, sí es fundamental dentro de una acción programada, provocando una participación activa del alumno.<sup>(21, 8)</sup>

La EAD se torna viable a partir de la implementación de estas tecnologías, destacando ciertas ventajas:<sup>(21)</sup>

- a.** Permite masificar el PEA.
- b.** Respeta los ritmos propios de cada alumno, sin retrasar a unos o acelerar a otros.
- c.** Prescinde de la infraestructura de los sistemas formales, reduciendo costos (en tiempos y dinero).
- d.** Estimula la iniciativa individual y se produce una mejor selección.
- e.** Permite la participación activa de todos los alumnos.
- f.** Favorece la supervisión continua del tutor.
- g.** Estimula la práctica de técnicas de computación, información y comunicación.
- h.** Concentra las clases, tanto en cuanto a contenidos como a tiempo de aprendizaje.



- i. Posibilidad de supervisar a un gran número de alumnos separados geográficamente.
- j. Diseño de cursos en base a las necesidades del alumno.

De entre las posibilidades que ha abierto la integración de las TIC en el área educativa destacan tres grandes modalidades: **e-Learning**, **b-Learning** y **m-Learning**. De estos tres, quizás el término más destacado y utilizado sea el primero, debido a que representa a la modalidad virtual más evidente. El b-Learning viene a ser una conjugación de lo virtual y lo presencial y el m-Learning es el traslado de la idea e-Learning a los nuevos dispositivos móviles tipo *smartphones*, que llevan al extremo las posibilidades de educación en cualquier lugar y momento.<sup>(26)</sup>

Lo más difícil de aprender en la vida es qué puente hay que cruzar y qué puente hay que quemar

SIR BERTRAND RUSSELL

## Aprendizaje electrónico o e-Learning

El aprendizaje electrónico es un término que ha adquirido cada vez más popularidad en lo que respecta a la capacitación digital y en línea. El término *e-Learning* viene de dos términos en inglés, la «e» de e-Learning se corresponde con la palabra *electronic* en inglés, y así se forma un sustantivo compuesto cuyo núcleo es la palabra *learning* que se traduce como «aprendizaje». Ante esta combinación, el término se traduce de manera apropiada como «aprendizaje electrónico» o «aprendizaje por medios electrónicos». Es una de las formas que ha adoptado la llamada educación a distancia (EAD), al desarrollarse y masificarse las intranets e Internet.<sup>(27)</sup>

Como veremos más adelante, el concepto de e-Learning no tiene una única definición. Sí se trata de una evolución natural de la EAD, que históricamente ha incorporado las tecnologías al uso para sus finalidades, la utilización de neologismos y, en este caso, anglicismos, es parte de su espíritu globalizador.<sup>(25)</sup>

¿Qué es el conocimiento virtual? Sin duda, aquel que, sea cual fuere su origen, se somete a las leyes de las redes virtuales, lo que significa que se estructura de acuerdo con parámetros de versatilidad, facilidad de acceso, rapidez de descarga y multimediatividad, a lo que se agrega la posibilidad de ser manipulado e interactuado por cualquier usuario remoto.<sup>(1)</sup>

Se está hablando cada vez con más énfasis, y es un hecho por demás interesante, que se están generando actividades virtuales en la universidad, a causa de la extensión de la digitalización. Esto produce que los objetos y los procesos y fenómenos propios del quehacer educativo, adquieran una existencia virtual, materializada a través de instrumentos electrónicos, alterando las tradicionales relaciones clásicas (maestro/alumno, libro/documento, usuario/servicio, medio didáctico/teoría de aprendizaje) que dominaron hasta nuestros días el campo de las funciones institucionales universitarias (docencia, investigación, extensión, gestión y producción). No hay duda de que esto produce un cambio de paradigma en el modo de concebir la universidad, mostrando un creciente interés del mundo universitario por amoldarse a estas nuevas transformaciones e incrementar así sus posibilidades de acción. Las nuevas tecnologías interactivas facilitan el aprendizaje individualizado y de colaboración, y aparece un nuevo paradigma educativo que combina la flexibilidad de la educación a distancia con la interacción cara-a-cara de las modalidades presenciales: la educación en línea.<sup>(28)</sup>

El término *e-Learning* hizo sus primeras apariciones a finales de 1997 y principios de 1998. Actualmente es usado para referenciar cualquier tipo de aprendizaje basado en las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC), en su sentido más amplio, pero no para cualquier «curso» subido a la red sin ningún tipo de interactividad. Es necesario que involucre una estructura docente con tutores que interaccionen con los alumnos. Por lo tanto, el e-Learning se refiere tanto al entorno como a los procesos de aprendizaje, siendo los contenidos electrónicos solamente una parte del sistema.<sup>(29)</sup>

El e-Learning es educación virtual desarrollada a través de las redes telemáticas, y representa una forma avanzada de EAD, en la cual se incorpora al proceso de enseñanza y aprendizaje (PEA) el uso de las nuevas TIC, reuniendo a docentes, alumnos y contenidos en torno al aula virtual. Se ha consolidado como un sistema abierto y flexible, utilizado en diferentes instituciones educativas y empresariales en el mundo, donde los interesados se capacitan sin asistir a un espacio físico a una hora determinada, sin fronteras físicas ni geográficas, y que permite además un ahorro de tiempo y dinero.<sup>(9)</sup>

Entonces, podríamos ir definiendo al e-Learning como «una enseñanza apoyada en las tecnologías de la información y la comunicación donde no es necesario el encuentro físico entre profesores y alumnos y cuyo objetivo es posibilitar un aprendizaje flexible (a cualquier hora y cualquier lugar), interactivo (con comunicaciones síncronas y asíncronas) y centrado en el alumno».<sup>(10)</sup>

A pesar que el e-Learning es un modelo de aprendizaje actual, usado en múltiples áreas educativas y de negocios, presenta numerosas facetas; y por ende, resulta especialmente difícil encontrar una definición precisa y única que sintetice su significado. El término en sí guarda cierta similitud

con los neologismos que se utilizan en otras áreas como *e-banking*, *e-business* o *e-commerce*. Popularmente, cuando se habla de e-Learning, se está haciendo referencia a las formas de aprendizaje apoyadas por medios electrónicos que se aplican en el área de la formación y actualización profesional.<sup>(30)</sup>

Sin embargo, otros autores no lo consideran así. No lo definen propiamente como una forma de aprendizaje, ya que sostienen que el aprendizaje es una consecuencia de una acción del individuo. Dicho de otra manera, destacan que el e-Learning NO es la «educación a distancia adaptada a los nuevos medios de comunicación», si no un cambio paradigmático en la manera en que se aprende. La sola disponibilidad de materiales y tareas de aprendizaje en la red, puede comenzar con «e-», pero no es «learning».<sup>(31)</sup>

Podríamos conceptualizar al e-Learning como una actividad que utiliza la web como medio y recurso para la formación profesional, es decir, implica todas las acciones formativas apoyadas en las TIC con la finalidad de alcanzar un entorno flexible para la interacción del alumno con la información y participación en la acción educativa.<sup>(12)</sup>

Una definición más completa sería: «capacitación no presencial que, a través de plataformas tecnológicas, posibilita y flexibiliza el acceso y el tiempo en el proceso de enseñanza-aprendizaje, adecuándolos a las habilidades, necesidades y disponibilidades de cada discente, además de garantizar ambientes de aprendizaje colaborativos mediante el uso de herramientas de comunicación síncrona y asíncrona, potenciando en suma el proceso de gestión basado en competencias».<sup>(15)</sup>

Otras definiciones<sup>(33)</sup> que no aclaran mucho más:

- e-Learning se refiere a la utilización de las tecnologías de Internet para ofrecer un conjunto de propuestas que permitan incrementar el conocimiento y la práctica.
- e-Learning es la utilización de las nuevas tecnologías multimedia y de Internet para mejorar la calidad del aprendizaje facilitando el acceso a recursos y servicios así como a la colaboración e intercambio remoto.
- e-Learning se refiere al proceso de aprendizaje a distancia que se facilita mediante el uso de las tecnologías de la información y comunicación.

Como parte de su característica, todas las actividades que se desarrollan mediante internet, están orientadas por un tutor, esto permite que, en vez de ser solo un mecanismo de adquisición de conocimientos, se transformen en un espacio de construcción conjunta del saber, mejorando la calidad educativa, fortaleciendo actividades permanentes de reflexión, colaboración y creación interactivas.<sup>(34)</sup> Esta característica, donde el docente se transforma en tutor (facilitador), modifica sustancialmente su comunicación con los alumnos, sobre todo en el manejo de estrategias de aprendizaje y gestión del conocimiento. Ahora, el alumno es el centro del proceso de e-Learning y por lo tanto él es responsable de su formación y de los aprendizajes logrados. La distribución en red del e-Learning facilita la actualización rápida de los materiales, sin horarios (sincronía y asincronía) ni espacios físicos preestablecidos.<sup>(12)</sup>

El e-Learning se impone como una modalidad eficiente para la producción del saber en la sociedad del conocimiento. Las antiguas metodologías no permiten construir un conocimiento con calidad, ya que actualmente, hay una transformación cuali y cuantitativa del conocimiento,

por lo tanto, la EMC, la actualización permanente y la construcción colaborativa de saberes son algunos de los caminos actuales.<sup>(35)</sup>

El aula virtual es un concepto íntimamente asociado al de e-Learning. Es un espacio o entorno de enseñanza y aprendizaje, inserto en un sistema de comunicación mediado por una computadora, con el objetivo de que un estudiante obtenga experiencias de aprendizaje a través de recursos/materiales formativos bajo la supervisión e interacción con un profesor/tutor.<sup>(33)</sup>

El campus virtual (CV) es el mecanismo más extendido y de mayor éxito para el uso de las plataformas e-Learning en la enseñanza y el aprendizaje universitario. En este momento, podemos definir el CV como el espacio en internet creado con aplicaciones web, principalmente plataformas e-Learning, con un propósito educativo. Estas plataformas constituyen el soporte técnico del campus virtual, concebido como el conjunto de espacios de enseñanza y aprendizaje de una institución educativa, o bien como un subconjunto del total de espacios virtuales de esa institución, que están dedicados exclusivamente a la enseñanza y el aprendizaje y la investigación.<sup>(36)</sup>

Para muchos, parecería que el término virtual se contrapone al término real, pero lo virtual también es real, aunque la comunicación e intercambio de información que el estudiante realiza con los profesores, otros estudiantes o la administración del centro, se realiza fundamentalmente a través de una computadora.<sup>(15)</sup>

El e-Learning puede ser concebido con una visión inclusiva e integradora. Ya hemos visto que es una actividad en el área educativa que usa las TIC para facilitar el acceso al PEA, pero también debe ser tenido en cuenta como un nuevo paradigma educativo que permite el acceso desde cualquier lugar y en cualquier momento a los contenidos de la propuesta

educativa y como una poderosa herramienta de comunicación e interacción, de intercambio de información/conocimientos y de colaboración en proyectos de investigación.<sup>(24)</sup>

Sin dudas, es más que una mera evolución de la tradicional EAD, es un concepto de disciplinas en sí mismo, ya que además de promover la interactividad entre el tutor-alumnos y alumnos-alumnos, permite que estos lo hagan en un entorno virtual y colaborativo. Más que EAD, podemos hablar de Aprendizaje sin Distancias. Por eso es importante destacar una vez más que el e-Learning NO es la «educación a distancia adaptada a los nuevos medios de comunicación», como algunos pregonan, sino un cambio paradigmático en la manera en que aprendemos.<sup>(31)</sup>

## Actividades de los docentes y alumnos

Los avances demostrados en la investigación científica en los últimos quinientos años han sido extraordinarios, no así con la ciencia de la educación, que en muchos casos parecería haberse estancado en la Edad Media. La investigación educativa ha tomado interés en los últimos treinta años. Por medio de estas investigaciones, se ha llegado a la conclusión de que muchos profesores interpretan mal lo que piensan y aprenden sus alumnos con las clases y los exámenes. También se ha comprobado que por medio de la enseñanza clásica o pasiva, la retención de conceptos es escasa, incluso cuando la calidad oratoria y el tema sean óptimos.<sup>(37)</sup>

Desde un punto de vista general, cualquier tipo de formación que utilice las TIC para su transmisión y difusión, es una práctica de e-Learning y se le otorga unilateralmente esta definición. Así pues, el e-Learning actúa de catalizador positivo en alguno de los cambios que se están llevando a cabo en la educación de nuestros días.<sup>(38)</sup> Las TIC se encargan del estudio,

desarrollo, implementación, almacenamiento y distribución de la información mediante el uso de la web. Estas acciones, como ya hemos visto, son fundamentales para diseñar y presentar un PEA, facilitando así la tarea de creación, adopción y distribución de contenidos educativos, adaptación por parte del alumno del ritmo de aprendizaje.<sup>(9)</sup>

El uso de Internet en el mundo, y en particular en Latinoamérica, crece rápidamente, al igual que el uso de diversas tecnologías, como por ejemplo la telefonía celular. En el caso de la salud, el uso de las TIC para acciones educativas crece notoriamente como una forma de adecuar las estrategias de enseñanza a las características del ejercicio profesional en este campo. Es así que se espera que un 50 % de la oferta educativa utilizada por los médicos en los Estados Unidos, antes de finalizar esta década, sea mediada por Internet.<sup>(8)</sup> Vemos, entonces, como el enfoque del PEA está cambiando gradualmente. Se está insistiendo en que los docentes/tutores se capaciten de manera dinámica para ser más productivos, además de proporcionarles habilidades y competencias predefinidas.

Pero, es preciso, para entender todo el proceso de cambio que se viene imponiendo poco a poco, comprender qué pasa a nuestro alrededor, y no solamente escribir en el Facebook, subir unas fotos a la red y escribir mails. Cuando se habla de aldea global, hacemos referencia a eso: una aldea global en el mundo, donde todo está interrelacionado entre los países, desde el comercio, las comunicaciones y hasta el conocimiento.

La aldea global no tiene fronteras, ha roto los límites territoriales, el mundo hace sus negocios, transfiere información y se comunica instantáneamente con quien quiera, sin necesidad de viajes ni pasaportes. Las autopistas de la información con internet, que ha sido uno de los tres grandes hechos históricos positivos en el siglo XX, están produciendo



cambios en la sociedad, que nadie imaginaba. La educación como necesidad básica social en general, está llegando a todos los niveles poblacionales, y esto conlleva a la búsqueda constante de nuevas alternativas educacionales que produzcan un efecto positivo en el desarrollo de una comunidad.<sup>(1)</sup>

A esta altura, podemos darnos cuenta de la caducidad de la educación tradicional. Paulatinamente el rol de docente cambia, deja de ser quien se ubique frente a una clase, presente un tema y luego evalúe qué se retuvo de lo expuesto. Este tipo de docencia es bastante poco efectiva, ya que se pretende que al final de curso los alumnos sepan tanto como el profesor, quizá en un tema poco relevante para su ejercicio profesional.<sup>(37)</sup>

Es interesante la propuesta de las e-actividades, que modifican la conducta de aprendizaje de los alumnos, dejan la pasividad de lado e intentan que el aprendizaje no sea referido exclusivamente al depósito y almacenamiento memorístico de la información, sino más bien a su reestructuración cognitiva.<sup>(5)</sup> Las modalidades y objetivos pedagógicos están estrechamente ligados en este sistema que opta más por el «*just in time*» que por el «*just in case*», impulsando tanto la eficacia colectiva como el desarrollo individual y sobre todo situando siempre al alumno en el centro del PEA.<sup>(39)</sup>

Esta revolución que ha planteado el uso de las TIC cambió la manera de acceder a la información, facilitó el acceso a bases de conocimiento y cambió la metodología educacional. Este modelo virtual aporta elementos tecnológicos que suplantaron la necesidad de una educación presencial, democratizando el PEA, ofreciendo educación de calidad a un mayor segmento poblacional con un equipo docente capacitado para estas circunstancias.

Como todo proceso educativo, es importante considerar los pros y limitaciones del e-Learning en la educación médica, y reflexionar en los compromisos y retos que implica su implementación. Por ejemplo, es recomendable evitar el tecnocentrismo, es decir, situar la tecnología por encima de la pedagogía y la didáctica. El concepto inicial de la EAD se está transformando, los nuevos progresos tecnológicos desafían a los educadores a redefinir el PEA en nuevos escenarios educativos. Con el e-Learning se transforma el papel tradicional de los docentes, y demanda una nueva organización y nuevas aproximaciones metodológicas y pedagógicas para su implementación.<sup>(12)</sup>

Hace años surgió una expresión para referirse al profesor: *facilitador*, lo que despertó algunas críticas poco documentadas. El término facilitador nos remite a una visión del profesor más cercano al tutor, pudiendo surgir entonces la figura del tutor-docente. Tres aspectos que marcan la redefinición del nuevo perfil docente son que el profesor NO es la fuente de información, NO posee la exclusiva del conocimiento, pero SÍ es fundamental para ayudar al alumno a alcanzar el conocimiento.<sup>(20)</sup>

El interés de las competencias reside en que se han convertido en uno de los pilares del cambio educativo que se pretende llevar a cabo en todos los niveles educativos, a nivel nacional e internacional, para afrontar los retos de la sociedad del conocimiento. La enseñanza por competencias se perfila como una visión diferente, dando importancia a la dimensión práctica del conocimiento y a la transferencia de éste a situaciones vitales. La competencia digital se establece, pues, como una competencia clave para el desarrollo de los ciudadanos. En este momento se definen las competencias digitales como el uso crítico y seguro de las Tecnologías de la Sociedad de la Información para el trabajo, el tiempo libre y la comunicación; apoyándose en habilidades como el uso de ordenadores

para recuperar, evaluar, almacenar, producir, presentar e intercambiar información, y para comunicar y participar en redes de colaboración a través de Internet.<sup>(40)</sup> El nuevo docente-tutor, seguramente de manera gradual, logrará estar capacitado para manejar las siguientes competencias:

- Maneja archivos: copia, pega, elimina, renombra y recupera archivos y carpetas.
- Procesa texto: abre, cierra, edita, corrige, copia, pega, imprime y formatea texto.
- Construye presentaciones electrónicas: crea, edita, aplica, inserta objetos, plantillas, modifica plantillas y crea su propio patrón de diapositivas.
- Consulta Internet: navega, baja archivos, inserta direcciones, hace búsquedas y recupera recursos (páginas, imágenes, textos, audio, video).
- Usa correo electrónico: redacta, lee, responde, almacena, elimina, filtra, administra contactos y adjunta archivos y recupera archivos.
- Utiliza mensajería instantánea: instala, agrega y elimina usuarios, conversa, trasfiere archivos y cambia estatus de conexión.
- Desinfecta archivos: instala, configura y escanea archivos, carpetas, disco duro y unidades extraíbles.
- Participa en plataformas e-Learning: ha recibido cursos a través de plataformas de educación a distancia de alguna institución de educación superior.
- Posee o puede abrir su weblog o su blog personal.
- Modera foros: crea, administra y modera foros de discusión.

- Participa en redes de conocimiento (trabajo colaborativo): es miembro de alguna comunidad docente o científica sobre proyectos de carácter inminentemente académico.
- Construye cursos web: edita y publica cursos web en alguna plataforma de educación a distancia.

Hay diferencias sustanciales entre enseñar y aprender. Definamos que es cada uno, qué entendemos por enseñar y qué por aprender. Así pues, el significado etimológico de la palabra enseñar viene de la palabra latina *insignare*, cuyo significado es «señalar» y, como se sabe, la sociedad ha dispuesto de múltiples y variados estrategias y recursos para mostrar o señalar, del complejo entramado de conocimientos sobre objetos, procesos y fenómenos, los que juzga pertinentes para la educación. De esta manera, enseñar en su sentido más amplio significa instruir, educar, preparar para la vida y el trabajo. Dentro de esta perspectiva, aprender se considera el proceso de construcción y reconstrucción de saberes sobre objetos, procesos y fenómenos por parte del sujeto que aprende al adquirir no sólo conocimientos, sino también formas de comportamiento, aptitudes, valores, etc., todo ello en correspondencia con sus conocimientos previos, experiencias, motivaciones, intereses, contexto sociocultural, etc.

La memorización de clases y temarios a menudo carece de estructura coherente y guarda escasa relación con la mejor práctica. La enseñanza universitaria tradicional deja poco tiempo para desarrollar habilidades imprescindibles para la vida posterior, tales como el pensamiento crítico, la capacidad de resolver problemas, y la facilidad para comunicar. Por eso, se deben hacer esfuerzos por ayudar a los alumnos a ser activos, independientes y resolutivos.<sup>(37)</sup>

El e-Learning es una estrategia formativa que puede solucionar muchos de los problemas educativos que se presentan. Este aprendizaje electrónico se refiere a una modalidad formativa a distancia que se apoya en la red, y que facilita la comunicación entre el profesor y los alumnos según determinadas herramientas sincrónicas y asincrónicas de la comunicación.<sup>(41)</sup> Es una apuesta por un modelo pedagógico en el que el alumnado toma una mayor responsabilidad en su educación, contribuyendo al desarrollo de la eficiencia en el proceso de enseñanza-aprendizaje, y por ende, a la mejora cualitativa del modelo educativo. Los alumnos no se limitan a recibir la información de sus profesores sino que la generan y aportan a sus compañeros en forma de documentos, apuntes, textos, bibliografías, páginas web, etc. El alumno pasa por el Campus Virtual que le ofrece el profesor o la institución y construye su propio entorno de aprendizaje personal, el PLE (Personal Learning Enviroment), permitiendo al estudiante gestionar su propio estudio, definir sus propios objetivos, gestionar los contenidos y el proceso y comunicarse con otras personas implicadas en su proceso de aprendizaje.<sup>(20)</sup>

A pesar de todo lo escrito, bajo ciertas circunstancias, al e-Learning no lo ven con total confianza por parte de empresas o por algunos claustros docentes.

Internet, las empresas y la filosofía «punto com» siguen considerándose como un medio no maduro. Si afirmamos que hay resistencia a pasar de la formación tradicional a un nuevo modelo de formación no estamos errados. La falta de información-conocimiento lleva a pensar que la enseñanza virtual se limita a la simple imitación de una clase presencial mediante internet.<sup>(10)</sup>

Es frecuente que haya cuestionamientos acerca de la factibilidad de la asimilación de los conocimientos de los alumnos a largo plazo y que haya

descalificación del e-Learning cuando se trata de comportamientos, pero la evidencia demuestra que este sistema logra lo contrario en lo relativo al desarrollo personal y comunicativo de los alumnos. En la educación tradicional, en un curso de formación, ¿quién se preocupa de la evaluación al finalizarlo? En el e-Learning se ofrecen cuestionarios muy completos que permiten valorar de manera fiable los conocimientos adquiridos. Estas evaluaciones *on line*, representan una excelente oportunidad para comprender hasta qué punto se han asimilado los conocimientos.<sup>(39)</sup>

Recordemos que cuando comenzó la enseñanza virtual, lo hizo sin desarrollo coherente de un marco metodológico global que pudiera permitir y garantizar completa accesibilidad, interoperabilidad, durabilidad y reutilización de los recursos materiales disponibles en la red.<sup>(25)</sup>

Actualmente, ocurre todo lo contrario. Ya hemos hecho énfasis en que esta forma del PEA aprovecha las TIC y estimula un aprendizaje más activo por parte del alumno en su proceso de formación inculcándole la poca utilidad que tiene ser solo un receptor de información. El contacto alumno-docente es más productivo y quizá más humano que un curso tradicional, pero además, se debe tener en cuenta que ningún curso presencial asegura un éxito en el encuentro docente-alumno.<sup>(10)</sup>

Sí es cierto que para un correcto programa de formación virtual, se requieren cambios profundos en el rol del docente-profesor y en el del alumno. El docente «virtual» cumple el rol fundamental como tutor del PEA, diseña los materiales educativos y los medios y estrategias de aprendizaje. El alumno pasa a ser su propio control en el PEA, apoyándose en el tutor y sus compañeros de manera activa para conseguir los objetivos educacionales. Debe sentirse motivado, responsable y con autonomía para lograrlos.<sup>(15)</sup>

Todo lo anterior lleva a un nuevo papel del alumno «digital» en los procesos de enseñanza/aprendizaje, una nueva posición con nuevos objetivos, funciones y tareas. En esta era digital, al alumno no le marcan el camino que ha de recorrer (currículum cerrado o impuesto), sino que participa en el diseño de ese camino. Lo puede hacer a través de los recursos de aprendizaje disponibles en la web, que él mismo escoge olvidándose de lo que le ofrecemos y utilizando la oferta de internet para desarrollar las nuevas competencias que le piden, haciéndolo a lo largo de la vida, de una forma invisible para nosotros.<sup>(20)</sup>

Va quedando claro que para trabajar en estos entornos de formación, se debe superar con creces la simple lectura e interacción del alumno con los documentos, una cosa es hacer «e-Learning» y otra muy diferente «e-Reading». La participación en un curso de formación virtual solamente leyendo, no es una actitud significativa, ni refleja un entorno de calidad que favorezca la consecución de los objetivos.<sup>(23)</sup>

La docencia virtual es uno de los «nuevos trabajos», o empleos nacidos en el marco del desarrollo de las nuevas tecnologías y la sociedad de la información. Muchos de ellos no se formaron específicamente para esta tarea, han recibido algo de formación al respecto y mucho de autodedicación en la lectura para mejorar su desenvolvimiento. Estos trabajos son llevados a cabo por personas que no se formaron en el pasado específicamente para ese rol, si bien en la actualidad hay una tendencia creciente a la formación en esas áreas.<sup>(35)</sup>

Hay ocho características que vamos a comentar en este momento sobre el impacto en la educación:<sup>(42)</sup>

- El e-Learning es la herramienta más rápida para mantener capacitado al capital humano de una institución.

- Esta herramienta de entrenamiento es diferente al modelo tradicional de capacitación, pues el individuo toma los conocimientos que necesita en forma puntual.
- Es el interesado quien selecciona los temas que desea o precisa aprender y éstos son adaptados a la organización, el área y el individuo.
- El alumno no se encuentra atado a las habilidades y capacidades del instructor para transmitir el conocimiento.
- Brinda una solución simple al problema de la falta de tiempo y los requerimientos de capacitación y perfeccionamiento permanentes de la sociedad actual.
- Contribuye a la mejor manera de determinar los tiempos de estudio.
- Permite el acceso a programas de capacitación a personas que se encuentran físicamente alejadas.
- Respeta los tiempos y los espacios de los participantes ya que éstos deciden en qué momento del día o de la semana tomarán las clases.

Las posibles desventajas más significativas serían:<sup>(21)</sup>

- Equipo informático acorde.
- Aprendizaje de nuevas habilidades informáticas.
- La reducción, o pérdida, de los procesos de socialización en el aula y el grupo.
- Falta de respuesta inmediata a los interrogantes que surgen en el alumno.
- La relativa escasez de instrumentos didácticos diseñados para, y adecuados a la propuesta.



## El tiempo es veloz

No podemos dejar de reconocer que el e-Learning está percibiéndose como una de las estrategias y modalidades educativas que más interés está despertando, concediéndole una serie de ventajas: ofrece un amplio volumen de información; facilita la actualización de la información; flexibiliza la información, independientemente del espacio y el tiempo en los que nos encontremos; permite la des-localización del conocimiento; facilita la autonomía del estudiante, propicia una formación «*just in time*» y «*just for me*».<sup>(23)</sup>

La ventaja, además del amplio acceso sin trabas geográficas, es la posibilidad de que el alumno pueda educarse sin sufrir por la falta de tiempo, por ejemplo en casos de situaciones laborales con horario complejo. El e-Learning permite que los alumnos tengan el control y administración de su tiempo. Esto es tan importante que la comunicación entre el docente-alumno puede no depender del factor tiempo. El estar comunicado a la misma hora con el tutor, se llama *actividad sincrónica*, y puede ser por medio del chat o videoconferencia o *asincrónica*, cuando el alumno no está comunicado con su tutor al mismo tiempo, y emplean el foro o comentarios en un blog o utilizan el correo electrónico para la aclaración de dudas, intercambio de información y presentación de problemas clínicos.

Sea sincrónica o asincrónica, esta actividad permite que se lleven a cabo todos los sentidos de interacción: del profesor hacia alumnos, de los alumnos hacia el profesor, de alumno con alumnos, alumnos entre sí, o todos con todos, sin tener en cuenta el factor tiempo.<sup>(36)</sup>

Quizá el asincrónico sea el método de enseñanza más flexible porque no impone horarios, además, contando con la tutoría docente, se torna

más eficaz que la iniciativa autodidáctica, donde no existe la intercomunicación entre los alumnos, no existen los debates, no se hacen tareas grupales ni se cuenta con el apoyo del docente-tutor. El taller asincrónico brinda un foro conveniente para grupos de alumnos que viven en regiones con distintos husos horarios alrededor del mundo, porque les permite aprender en sus propios horarios.

## **Aprendizaje asincrónico: ventajas y desventajas**

Una de las mayores ventajas de este tipo de aprendizaje es que le permite al alumno ser independiente, ya que le da la oportunidad de organizar su tiempo. Además, los materiales están disponibles en todo momento, incluso el alumno puede descargar el contenido y acceder a este aunque no tenga internet. Esto también ayuda a que el alumno pueda regresar a una lección o actividad y repasar si tiene dudas.

La única y mayor desventaja de este modelo es que no hay interacción real entre los educadores y sus alumnos, e incluso entre los mismos compañeros, por lo que si tienen una duda, no será resuelta en ese momento.

## **Aprendizaje sincrónico: ventajas y desventajas**

La mayor ventaja del modelo sincrónico es la desventaja del asincrónico, ya que en el aprendizaje sincrónico hay una interacción en tiempo real entre maestros y estudiantes, haciendo que cualquier problema o duda que tengan se resuelva ahí mismo, además de que en esta modalidad el alumnado puede ver e interactuar con sus compañeros de clase.

Por el otro lado, la desventaja de este tipo de aprendizaje es que depende de la tecnología para que suceda: si el alumno tiene o no un equipo para conectarse, o tiene acceso a una conexión a internet estable, por ejemplo.

Estas ventajas y desventajas solo evidencian el hecho de que ambos aprendizajes no serán efectivos si no cuentan con una metodología pedagógica que tome en cuenta la tecnología y cómo optimizarla. La calidad de las clases o del aprendizaje dependen de una buena planeación y diseño que permita al alumnado entender mejor el contenido, además de una continua revisión y evaluación de la efectividad de cada modalidad o tipo de aprendizaje.<sup>(43)</sup>

La no dependencia de un horario preestablecido favorece a los sistemas de enseñanza electrónica donde la disponibilidad de interactuar en el campus es de 24 horas durante los 7 días de la semana.

Los alumnos pueden aprender a su propio ritmo y revisar los materiales tantas veces como lo necesiten. El hecho de que ellos sean quienes gestionan su tiempo de acuerdo a sus posibilidades individuales ha demostrado que la curva de aprendizaje se acelera un 60 % con respecto a las clases presenciales. Además el factor tiempo deja de tener prevalencia, la información puede ser consultada todas las veces que se precise y en el momento en que el alumno decida, sin correr el riesgo del «olvido».<sup>(29)</sup>

En cambio, la enseñanza sincrónica es la más similar a la enseñanza tradicional o clásica porque genera contacto entre los alumnos y docentes, pero es diferente porque no existe un lugar físico en común. Este tipo de taller sincrónico «en tiempo real» generalmente requiere de computadoras con micrófonos, cámaras de video, y programas especiales. La conexión debe tener mayor amplitud de banda o capacidad para transmitir la información electrónica. Este taller virtual simula una

interacción personal («cara a cara») entre los estudiantes tal como se haría en un aula convencional, facilitando la participación en actividades como resolución de problemas, lluvias de ideas, debates, demostraciones, presentaciones y dramatizaciones.<sup>(27)</sup>

## El proceso del e-Learning

La explosión de la burbuja «.com» en 2001 marcó un punto de inflexión para la web. Muchos concluyeron que la web estaba sobrevalorada, pero de hecho, este fenómeno es común y ocurre en todas las revoluciones tecnológicas. El concepto de «web 2.0» comienza con una sesión de tormenta de ideas (*brainstroming*)<sup>(44)</sup> entre O'Reilly y MediaLive International. Dale Dougherty, pionero de la web, y O'Reilly notaron que lejos de haber «chocado», la web estaba mejor posicionada que nunca, con nuevas aplicaciones y con sitios sorprendentes que iban floreciendo en ella. Las compañías que habían sobrevivido al colapso tenían muchas cosas en común. Era probable que este colapso de las .com hubiera marcado algún punto de no retorno en la web y la era del «2.0» estaba comenzando.

El e-aprendizaje 2.0 (frase acuñada por **Stephen Downes**) toma un enfoque de «pequeños pedazos vagamente unidos» que utiliza herramientas y servicios web que se complementan como blogs, wikis y otras herramientas sociales, para apoyar la creación de comunidades de aprendizaje *ad hoc*. Así la web 2.0 comienza a usarse para crear entornos colaborativos que comparten objetos de aprendizaje, creando un conjunto de aprendizaje colaborativo en que cada participante compartirá información-conocimiento efectivo a los demás. Específicamente, ha sido

llamada *web social y colaborativa*, transformando y facilitando el aprendizaje colaborativo de manera natural.

Esta inclusión de la web 2.0 en el área educativa (educación 2.0) tiene la característica de que dados el nuevo perfil de los alumnos y las posibilidades de las TIC, origina en la red una nueva filosofía sobre el actuar y replantear el hecho educativo.<sup>(45)</sup>

Todos estos fenómenos que ocurrieron en la red, dieron surgimiento a:<sup>(12)</sup>

- Sistemas educativos altamente tecnológicos, lo que deriva en el logro de competencias estandarizadas, búsqueda de la eficiencia en el aprendizaje, profesionalización del rol docente, evaluación de los métodos y los sistemas.
- Enfoque centrado en el educando desde una perspectiva socio constructivista del aprendizaje.
- Cambios en el paradigma del diseño PEA, dando lugar a un diseño modular y reutilizable, basadas en plataformas más flexibles y adaptables a las necesidades del estudiante.
- Conectividad global. La web como una plataforma democrática, poderosa, es un recurso abierto hacia la autopublicación y el conocimiento compartido, hace mayor énfasis en el aprendizaje autorregulado y grupos de apoyo al desempeño, y evolución dramática de las TIC.

El e-Learning es más que versátil, ya que puede representar la totalidad de un escenario de aprendizaje o una parte de éste. Puede obrar como un instrumento de apoyo a las actividades de formación y perfeccionamiento profesionales tradicionales, aportando en los procesos de aprendizaje

antes de su realización o sirviendo como medida de seguimiento. También puede ser un instrumento global enriquecedor, al posibilitar a expertos profesionales de todo el mundo que puedan participar y exponer sus contribuciones en un aula de discusión virtual, ampliando la perspectiva sobre un problema, o permitiendo descargar de Internet fuentes de información. El e-Learning llega a grupos de usuarios que, a través de otros medios no hubiera sido posible: por las dificultades en el acceso o en la falta de motivación.<sup>(30)</sup>

Técnicamente, cuando hacemos referencia a e-Learning, no solo se ocupa de la distribución del curso, sino que también debe interesarse en el seguimiento, la programación, la gestión y otros aspectos del PEA, es decir, no sólo comprende el contenido del curso, sino la plataforma tecnológica que lo distribuye y lo gestiona, y los servicios que soportan el mantenimiento. De hecho, las mayores compañías de e-Learning no desarrollan el contenido, sino que se centran en las tecnologías (plataformas, gestión de desarrollo de contenidos, etc.) y servicios que permiten que el contenido sea eficazmente diseñado, distribuido y gestionado.<sup>(25)</sup>

El e-Learning está compuesto por herramientas que facilitan la transmisión de contenidos y nuevas formas de evaluación: hay *herramientas pedagógicas* para presentar contenidos y *herramientas de comunicación* para facilitar la interacción entre los actores. Estas herramientas permiten varias ventajas fundamentales:

1. La incorporación de producciones audiovisuales multimedia (textos, hipertextos, animaciones, gráficos, videos) y su aplicación al PEA.
2. La EAD trabaja en red, se actualiza constantemente y comparte los contenidos.

3. Toda la información puede transmitirse por varios canales de comunicación: correo electrónico, chat, foros, etc.
4. La participación activa del alumno y su interacción en el Aula Virtual facilita la adquisición de conocimientos, mejora el proceso de retroalimentación con sus pares, logra producciones más complejas y mejora la retención de conocimientos.<sup>(9)</sup>

El e-Learning comparte muchos aspectos con la educación presencial pero también muchas diferencias. Mínimamente, los componentes necesarios para su desarrollo son:

- Entorno de aprendizaje (aulas virtuales y plataformas), donde tiene lugar el proceso de aprendizaje. Estos espacios digitales tienen secciones donde se alojan contenidos y herramientas de publicación y comunicación.
- Profesores/tutores, que producen y seleccionan los materiales educativos y llevan adelante el proceso didáctico.
- Materiales digitales, contenidos sobre los que se construye el aprendizaje: textos, videos, ejecutables, audios, enlaces, etc.
- Alumnos, destinatarios de la transferencia de información, habilidades y saberes
- Administradores de plataforma, las personas que coordinan y monitorean el funcionamiento de las herramientas del aula virtual.<sup>(30)</sup>

En el proceso del diseño metodológico de una actividad educativa, por ejemplo un curso de posgrado, la propuesta debe estar dirigida a conseguir cambios en la práctica del médico y del equipo de salud, incorporando actividades secuenciales, multifacéticas, centradas en las necesidades de los cursantes y con interacción entre ellos y los docentes.

Generalmente, cuando se diagrama el curso, este puede contemplar una videoconferencia del director con los alumnos a manera de introducción, además un programa en donde se destaquen los componentes expositivos y participativos, con una duración mínima estimada de seis clases o unidades, que permita la discusión de casos clínicos vía chat o foros, material auxiliar escrito o en formato video, tareas a realizar por los alumnos al finalizar cada unidad y si es posible un pre/post test o cuestionario pre/post actividad de aprendizaje como evaluación general.<sup>(8)</sup>

Esto permite que el campus virtual (CV) tenga un abanico de actividades similares a las que ocurren en un proceso educacional tradicional presencial. En el CV el alumno puede conversar, leer documentos, efectuar ejercicios basados en problemas, interactuar con el docente-tutor y sus compañeros y facilitar el trabajo en equipo. Y todo de manera simulada, sin contacto físico, regulado, planificado y dirigido por el docente.<sup>(33)</sup>

## Plataformas de e-Learning

Un sistema e-Learning está conformado por tres componentes fundamentales: **plataforma virtual**, **material didáctico** y **herramientas interactivas**.<sup>(9)</sup>

- 1. Plataforma o Aula virtual:** es el ámbito en el cual especialistas, tutores y alumnos llevan a cabo el PEA, interactúan, hacen uso y comparten los recursos pedagógicos necesarios para sus actividades. Incluye el entorno de hardware y software diseñado para automatizar y gestionar el desarrollo de actividades formativas vía comunicación por Internet. Además, la plataforma registra usuarios, organiza catálogos de cursos, almacena datos de los usuarios y provee informes para la gestión.



- 2. Material didáctico:** la diversidad y calidad de los contenidos suponen una condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo y adquisición de los conocimientos. Un correcto diseño y adecuación del material didáctico tiene en cuenta cuatro factores: a) aspectos cuali-cuantitativos de la información presentada; b) interactividad; c) organización adecuada para su correcta asimilación, y d) adecuación al tipo de cursante al que está dirigido el curso.
- 3. Herramientas interactivas:** estas herramientas permiten la comunicación e interacción de los diferentes actores del proceso formativo, permitiendo recrear la comunidad del aula en forma virtual volviendo a prácticas de la educación presencial, ofrecen la posibilidad de realizar trabajos en grupo, intercambiar experiencias, proporcionar apoyo por parte del tutor, resolver dudas, etc.<sup>(9)</sup>

Una plataforma e-Learning, plataforma educativa web o Entorno Virtual de Enseñanza y Aprendizaje (EVEA) es una aplicación web que integra un conjunto de herramientas para la enseñanza-aprendizaje en línea, permitiendo una enseñanza no presencial, e-Learning y/o una enseñanza mixta, b-Learning, mediante la cual el PEA se efectúa en línea y tiene reuniones presenciales para distintas actividades. El objetivo de una plataforma e-Learning es crear y gestionar espacios de enseñanza-aprendizaje en la web, donde los docentes pueden interactuar con los alumnos y estos entre ellos, durante el proceso de formación y adquisición de competencias.<sup>(36)</sup>

Las plataformas tecnológicas de distribución del aprendizaje o *Learning Management System* (LMS) articulan el PEA, haciendo que el curso que se

oferta, sea la unidad básica de organización del conocimiento donde los alumnos acceden a los contenidos, actividades tareas y tutores del curso.<sup>(32)</sup>

Las plataformas e-Learning o plataformas educativas o entornos virtuales de enseñanza y aprendizaje (VLE) conforman esta realidad tecnológica de la web que da soporte total al PEA. No todo ha sido sencillo para llegar al presente estado de las VLE. Como se ha visto anteriormente, el discurso conceptual del e-Learning ha sido algo confuso con términos ambiguos y con el aparente fracaso económico a comienzos del 2000. Además se habló mucho, a principios de siglo, sobre la potencialidad teórica de estas plataformas que no siempre obtuvieron el mejor resultado, convirtiendo al e-Learning en una cuestión aparentemente difícil de aplicar y poco rentable.<sup>(32)</sup>

Pero, sin dudas, estas plataformas permiten una navegación fácil e intuitiva para los usuarios y achican la brecha digital extendiendo las posibilidades de formación a un mayor número de sujetos.<sup>(9)</sup>

## Bibliografía

- (1) CARDONA OSSA G. Tendencias educativas para el siglo XXI. Educación virtual, online y @learning. Elementos para la discusión. *Edutec*. 2002;15:a025. <<https://doi.org/10.21556/edutec.2002.15.542>>
- (2) GALLEGO RODRÍGUEZ A, MARTÍNEZ CARO E. Estilos de aprendizaje y e-learning. Hacia un mayor rendimiento académico. *Revista de Educación a Distancia (RED)*. 2003;3(7). <<https://revistas.um.es/red/article/view/25411>>
- (3) VILLARROEL MAREÑO M, SANTANDER ERGUETA BI, CORTEZ GORDILLO J, NAVIA BUENO P, ZELADA VARGAS J, ROCHA BRUN RM. Conocimiento, actitudes y uso de herramientas web en estudiantes del ciclo clínico de la carrera de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia. *Biofarbo*. 2011;19.

- (4) KHVILON E, PATRU M. Las Tecnologías de la información y la comunicación en la formación docente: guía de planificación. UNESCO; 2002. <[https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000129533\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000129533_spa)>
- (5) LÓPEZ MENESES E, DOMÍNGUEZ FERNÁNDEZ G, BALLESTEROS REGAÑA C. E-actividades: elementos constitutivos para la calidad de la praxis educativa digital. En Roig Vila R, Laneve C (coords.): *La práctica educativa en la Sociedad de la Información: Innovación a través de la investigación*. Alcoy-Brescia: Marfil & La Scuola Editrice; 2011; pp. 267-282. <[https://www.unpa.edu.ar/sites/default/files/descargas/Administracion\\_y\\_Apoyo/2.%20Convocatorias/2015/CI\\_Educacion\\_a\\_Distancia/La-practica-educativa\\_267\\_281-CAP23.pdf](https://www.unpa.edu.ar/sites/default/files/descargas/Administracion_y_Apoyo/2.%20Convocatorias/2015/CI_Educacion_a_Distancia/La-practica-educativa_267_281-CAP23.pdf)>
- (6) LÓPEZ FERNÁNDEZ R, GUTIÉRREZ ESCOBAR M, VÁZQUEZ CEDEÑO S, BENET RODRÍGUEZ M, SEIJO YANES R, HERNÁNDEZ PETITÓN AC. Reseña histórica de la educación a distancia en Cuba y el mundo. *MediSur*. 2010;8(5). <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2010000500011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2010000500011)>
- (7) FALCÓN VILLAVERDE M. La educación a distancia y su relación con las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones. *MediSur*. 2013;11(3):35-50. <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180027524006>>
- (8) MARGOLIS A. Tendencias en educación médica continua a distancia. *Inv Ed Med*. 2013;2(1):50-54. <[https://doi.org/10.1016/S2007-5057\(13\)72682-6](https://doi.org/10.1016/S2007-5057(13)72682-6)>
- (9) CERVINO CO. Educación a Distancia: E-learning. <[https://www.unimoron.edu.ar/static/media/doc\\_7b9e9f988a6511e48e050800279c6c15\\_o.pdf](https://www.unimoron.edu.ar/static/media/doc_7b9e9f988a6511e48e050800279c6c15_o.pdf)>
- (10) MARTÍNEZ CARO E. E-learning: un análisis desde el punto de vista del alumno. *Revista Iberoamericana de Educación a Distancia*. 2008;11(2):151-168. <<https://doi.org/10.5944/ried.2.11.948>>
- (11) SANDOYA E. Educación médica: de la pedagogía a la andragogía. *Rev Urug Cardiol*. 2008;23(1). <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202008000100009](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202008000100009)>
- (12) GATICA LARA F, ROSALES VEGA A. E-learning en la educación médica. *Rev Fac Med*. 2012;55(2):27-37. <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422012000200005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000200005)>
- (13) SANTOVEÑA CASAL SM. Las nuevas tecnologías y la educación superior. *Quaderns Digitals*. 2007;46.

<[http://www.quadernsdigitals.net/index.php?accionMenu=hemeroteca.VisualizaArticuloIU.visualiza&articulo\\_id=9798](http://www.quadernsdigitals.net/index.php?accionMenu=hemeroteca.VisualizaArticuloIU.visualiza&articulo_id=9798)>

- (14) LIZARASO CAPARÓ F. Nuevas herramientas de comunicación favorecen la enseñanza médica. *Horiz Med.* 2014;14(2):4-5. <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2014000200001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2014000200001)>
- (15) BELLOCH C. Las Tecnologías de la Información y Comunicación en el aprendizaje. 2015. <<https://www.uv.es/bellochc/pedagogia/EVA1.pdf>>
- (16) TEJEDOR TEJEDOR FJ. Las Nuevas Tecnologías de la Información y la Comunicación y la Investigación Educativa. *Ágora Digital.* 2003;6. <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=925261>>
- (17) BAELO ÁLVAREZ R, CANTÓN MAYO I. Las tecnologías de la información y la comunicación en la educación superior. Estudio descriptivo y de revisión. *Revista Iberoamericana de Educación.* 2009;50(7). <<https://doi.org/10.35362/rie5071965>>
- (18) RENNA J, HURTADO-HOYO E, HERRERO R, RUIZ S. Tecnologías de la información y la comunicación aplicadas a la educación médica continua. *Gaceta Médica de México.* 2004;S1:71-76. <<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11357>>
- (19) PICOREL J, CEJAS C. TICs: Tecnologías de la información y la comunicación. *RAR.* 2009;73(2):205-211. <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382538474013>>
- (20) BARTOLOMÉ A. Comunicación y aprendizaje en la Sociedad del Conocimiento. *Virtualidad, Educación y Ciencia.* 2011;2(2):9-46. <<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/vesc/article/view/332>>
- (21) CAMPOS JA. E-learning e internet como herramientas de autor para profesores de español. Actas del XIV Congreso Internacional de ASELE (Burgos, 2003). <[https://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca\\_ele/asele/pdf/14/14\\_0129.pdf](https://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca_ele/asele/pdf/14/14_0129.pdf)>
- (22) SUÁREZ Y ALONSO RC. *Tecnología de la Información y la Comunicación. introducción a los Sistemas de información y telecomunicación.* Vigo: Ideaspropias Editorial; 2007. <<https://issuu.com/ideaspropiaseditorial/docs/978-84-9839-091-9>>
- (23) CABERO ALMENARA J. La calidad educativa en el e.Learning: sus bases pedagógicas. *Educación Médica.* 2006;9(2):9-14. <[https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1575-18132006000700003&script=sci\\_abstract&lng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1575-18132006000700003&script=sci_abstract&lng=es)>
- (24) GUÀRDIA L; MAINA M; SANGRÀ A. Análisis temático de proyectos finales de un Máster en eLearning desde la perspectiva de género. *Athenea Digital.*

- 2012;12(3):11-26. <<https://atheneadigital.net/article/view/v12-n3-guardia-maina-sangra>>
- (25) HILERA GONZÁLEZ JR, HOYA MARÍN R. *Estándares de e-learning: guía de consulta*. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 2010. <<http://www.cc.uah.es/hilera/GuiaEstandares.pdf>>
- (26) GONZÁLEZ AGUÑA A. Patrones en aprendizaje: Concepto, aplicación y diseño de un patrón. *Revista de Educación a Distancia*. 2012;31. <<https://www.um.es/ead/red/31/alexandra.pdf>>
- (27) RODRÍGUEZ GÓMEZ GL. *El e-learning como medio educativo y de desarrollo profesional para las organizaciones*. Trabajo monográfico. UNNE; 2006. <<http://mibibliotecatec.weebly.com/uploads/5/4/5/7/54577939/gisemono.pdf>>
- (28) OLIVAR JA, DAZA A. Las tecnologías de la información y comunicación (tic) y su impacto en la educación del siglo XXI. *Negotium*. 2007;3(7):21-46. <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=78230703>>
- (29) FUNDACIÓN GERMÁN SÁNCHEZ RUIPÉREZ. *El futuro del eLearning: análisis del mercado y del contexto actual del eLearning*. Serie eInformes; 2004. <<https://teleformacionfafe.files.wordpress.com/2008/12/e-learning.pdf>>
- (30) ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DEL TRABAJO (OIT). *E-learning en la formación profesional: diseño didáctico de acciones de e-learning*. <<https://www.oitcinterfor.org/publicacion/e-learning-formacion-profesional-dise%C3%B1o-did%C3%A1ctico-acciones-e-learning>>
- (31) REY VALZACCHI GJ. *Internet y Educación: Aprendiendo y Enseñando en los Espacios Virtuales*. Versión digital; 2003. <[http://www.educoas.org/portal/bdigital/es/indice\\_valzacchi.aspx](http://www.educoas.org/portal/bdigital/es/indice_valzacchi.aspx)>
- (32) CASTAÑO C, PALAZIO GJ. Nuevos escenarios pedagógicos a través de redes semánticas para el autoaprendizaje a lo largo de la vida (Life Long Learning). 2012. <<https://es.calameo.com/read/0033809748b239bc8523f>>
- (33) AREA MOREIRA M, ADELL SEGURA J. eLearning: Enseñar y aprender en espacios virtuales. En J. De Pablos (Coord.): *Tecnología Educativa. La formación del profesorado en la era de Internet*. Málaga: Aljibe; 2009. pp. 391-424. <<http://tecedu.webs.ull.es/textos/eLearning.pdf>>
- (34) MEZA J. *Modelo pedagógico para proyectos de formación virtual*. 2012. <<https://www.facico-uaemex.mx/diplomado/2.3%20BB%20MEZA%20JOHANA.pdf>>
- (35) RED LATINOAMERICANA DE PORTALES EDUCATIVOS (RELPE). *E-learning: buenas prácticas en la Red Latinoamericana de Portales Educativos*. Madrid: Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID); 2011. <[http://www.educoas.org/portal/la\\_educacion\\_digital/147/pdf/bestpractices.pdf](http://www.educoas.org/portal/la_educacion_digital/147/pdf/bestpractices.pdf)>

- (36) FERNÁNDEZ PAMPILLÓN CESTEROS A. Las plataformas e-learning para la enseñanza y el aprendizaje universitario en Internet. En: *Las plataformas de aprendizaje. Del mito a la realidad*. Madrid: Biblioteca Nueva; 2009; pp. 45-73. <<https://eprints.ucm.es/id/eprint/10682/>>
- (37) PÉREZ LÓPEZ FR. Aprendizaje clínico basado en la evidencia, e-learning e internet. <[http://unizar.es/ees/innovacion06/COMUNIC\\_PUBLI/BLOQUE\\_III/CAP\\_III\\_17.pdf](http://unizar.es/ees/innovacion06/COMUNIC_PUBLI/BLOQUE_III/CAP_III_17.pdf)>
- (38) STEPHENSON J, SANGRÁ A. Modelos pedagógicos y e-learning. <<https://yedaldisenodecursosenlinea.files.wordpress.com/2012/09/modelos-pedagogicos-y-e-learning.pdf>>
- (39) CROSSKNOWLEDGE. Sinopsis para los escépticos del e-Learning. <<http://mibibliotecatec.weebly.com/uploads/5/4/5/7/54577939/elearning.pdf>>
- (40) GARCÍA VALCÁRCEL MUÑOZ REPISO A. *Las competencias digitales en el ámbito educativo*. 2016. <<https://gredos.usal.es/handle/10366/130340>>
- (41) CABERO ALMENARA J. Bases pedagógicas del e-learning. *Revista de Universidad y Sociedad del Conocimiento*. 2006;3(1). <<https://rusc.uoc.edu/rusc/ca/index.php/rusc/article/download/v3n1-cabero/265-1182-2-PB.pdf>>
- (42) ACCOGLI JI. *Ventajas del e-Learning*. <<https://xdoc.mx/preview/ventajas-del-e-learning-602b53b23ed82>>
- (43) DELGADO P. ¿Qué papel juega el aprendizaje personalizado pospandemia? Observatorio del Tecnológico de Monterrey. <<https://observatorio.tec.mx/edu-news/aprendizaje-personalizado-pospandemia>>
- (44) AMARO RE; MARTÍNEZ GONZÁLEZ AB (Coords.). *Diseño y tutoría virtual*. Caracas: Fondo Editorial de la Facultad de Humanidades y Educación; 2015. <[https://issuu.com/angelalvarado/docs/web\\_2.0\\_\\_alvarado\\_](https://issuu.com/angelalvarado/docs/web_2.0__alvarado_)>
- (45) LLORENTE CEJUDO MC. El e-learning 2.0: de la tecnología a la metodología. @TIC. 2012;(9):79-86. <[doi:10.7203/attic.9.1939](https://doi.org/10.7203/attic.9.1939)>



# Códigos QR en educación médica

## Técnicas de captura de datos e identificación automática<sup>1</sup>

**OSVALDO MATEO SPINELLI**

**EDUARDO DREIZZEN**

CÁTEDRA DE INFORMÁTICA MÉDICA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

### Resumen

Con el rápido desarrollo de las tecnologías de la información y comunicación, el uso generalizado de Internet y los teléfonos inteligentes, los códigos QR (códigos de respuesta rápida) se están convirtiendo en una herramienta prometedora para conectar servicios en línea y fuera de línea. El objetivo de este capítulo es contextualizar el uso de los códigos QR en la educación para la salud y permitir a los educadores desarrollar las habilidades necesarias para su creación y uso en la educación médica. La implementación exitosa del Código QR en educación requiere el conocimiento de cierta información básica, tanto sobre el Código QR en sí, como también de los requisitos necesarios para el uso de este tipo de

---

<sup>1</sup> El presente capítulo forma parte de dos artículos publicados previamente por los autores: «Códigos QR en Educación Médica. Parte 1: Un puente analógico-digital», *An Fac Cienc Méd.* 2021;54(2):111-120, <<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/138238>>; «Códigos QR en Educación Médica. Parte 2: Una Cooperación de Tecnología Analógica-Digital», *An Fac Cienc Méd.* 2021;54(3):129-142, <<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/138240>>.

simbología. En este capítulo se presenta una visión general del estado actual del arte de los códigos QR, se discute brevemente la estructura, simbología, versiones, propiedades y los requisitos para su uso como así también los principales aspectos relacionados con los distintos tipos de códigos bidimensionales, las herramientas y aplicaciones necesarias para generar y decodificar un código QR, y los problemas de seguridad que pueden surgir durante su utilización. Nuestro objetivo es lograr que los educadores se familiaricen con esta tecnología y puedan incorporarla al material educativo utilizado en el proceso de enseñanza-aprendizaje, tanto en el aula tradicional como en los cursos virtuales. Con la finalidad de facilitar una correcta comprensión del capítulo, en la última sección se proporciona un glosario alfabético con los términos y conceptos introducidos.

## Palabras clave

Educación médica continua; códigos QR; teléfonos inteligentes; Internet; aplicaciones móviles; tecnología de la información.

## Introducción

Los códigos de barras son un sistema de codificación de datos que emplea símbolos geométricos para representar diferentes tipos de datos, los cuales pueden ser leídos en forma automatizada por un escáner óptico u otro dispositivo de decodificación. Existen diversos tipos de códigos de barras: unidimensionales y bidimensionales. Los códigos de barras unidimensionales están compuestos por barras paralelas con diferentes anchos, altura y espaciados. Este tipo convencional de código de barras se conoce también como código lineal ya que posee información que puede ser leída horizontalmente en una sola dirección analizando el ancho y el espacio entre las barras.<sup>(1)</sup> Existen diversos formatos y generaciones de



códigos de barras lineales que difieren según las áreas de aplicación y el tipo de caracteres codificables; estos códigos se diferencian de los códigos de barras bidimensionales por su menor capacidad para almacenar caracteres alfanuméricos.<sup>(2)</sup> En la **FIGURA 1** se muestra un código de barras lineal formato EAN (*European Article Numbering*) utilizado en la mayoría de los productos comerciales europeos y que permite codificar hasta 13 dígitos.



**FIGURA 1. CÓDIGO DE BARRAS LINEAL FORMATO EAN 13**

Los códigos bidimensionales QR (*Quick Response*) o códigos de respuesta rápida son los más populares y ampliamente usados en distintos campos.<sup>(3)</sup> Actualmente existen más de 49 tipos de códigos de barra 2D de diferentes formas, tamaños, capacidad de almacenamiento de datos y funcionalidad para ser utilizados en distintos escenarios y situaciones.

De acuerdo con la empresa Denso Wave, los inventores del código QR, hay seis tipos diferentes de estos códigos: **Código QR Modelo 1 y 2**; **Código Micro QR**; **Código iQR**; **Código SQRC** y **Código Frame QR**.<sup>(4)</sup>

Este capítulo se basará específicamente en el **Código QR Modelo 2**; este tipo de código, a diferencia de los códigos de barra lineales, permiten guardar datos codificados que pueden ser leídos tanto en dirección vertical como horizontal.<sup>(1)</sup>

El concepto de códigos QR fue introducido por primera vez en el año 1994 por la corporación japonesa Denso Wave, una división de Denso, que es una subsidiaria de la compañía de automóviles Toyota Motor Corporation, con la finalidad de identificar y rastrear de manera rápida las piezas y autopartes durante el proceso de fabricación de vehículos y eliminar de esta manera el potencial error humano. Han pasado veintisiete años desde su creación, pero recién a partir de los últimos cinco han sido adoptados por el mundo occidental a gran escala, ganando popularidad y convirtiéndose en una herramienta tecnológica dinámica y fácil de usar.<sup>(5, 13, 23)</sup>

En la última década, y más específicamente desde el inicio de la pandemia de COVID-19, hemos sido testigos de un gran incremento en el uso de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) en la enseñanza universitaria. En muchos casos los docentes han tenido que adaptarse al uso de estas tecnologías, que sus alumnos ya manejaban con fluidez. Estos alumnos crecieron en la era digital, en el contexto de Internet y son poseedores de una nueva cultura basada en la tecnología móvil y en los medios digitales y esperan que esa misma tecnología sea usada en su educación.<sup>(24)</sup> La incorporación de la tecnología escaneable en las aulas ha demostrado ser una importante herramienta que fomenta un aprendizaje más interactivo y permite a los alumnos acceder al contenido creado y seleccionado por el docente, involucrándolos tanto en tareas tradicionales como innovadoras. Se ha documentado ampliamente que su uso fortalece la comprensión, estimula el interés y mejora la satisfacción. Por eso cada vez más docentes han comenzado a utilizar códigos QR no solamente en las aulas sino también en sus conferencias, presentaciones y publicaciones científicas analógicas o virtuales.<sup>(25, 26, 27)</sup>

## Funcionalidad

A partir de su creación, los códigos QR comenzaron a ganar una amplia popularidad y a tener altos niveles de aceptación gracias a la gran difusión de los teléfonos inteligentes. Independientemente de su alta capacidad para almacenar datos, lo más importante de estos códigos es la posibilidad de brindar al usuario acceso de manera rápida (por eso su nombre de *códigos de respuesta rápida*) a todo tipo de información disponible en un medio en línea eliminando de esta forma cualquier limitación de tiempo y espacio.<sup>(5)</sup> Los códigos QR son una nueva tecnología que se está empleando en áreas de la educación conocida como *realidad aumentada*. La realidad aumentada integra el mundo real con el mundo digital, permitiendo incorporar la información virtual a la información analógica o física del mundo real al actuar como un puente analógico-digital. Mediante esta tecnología los usuarios pueden interactuar en tiempo real con el fin de mejorar su experiencia, pudiendo pasar de un contenido educativo estático a un contenido dinámico, como por ejemplo un video.

Los códigos QR, también conocidos como códigos matriciales, son símbolos de forma cuadrada compuestos por pequeños elementos denominados módulos también de forma cuadrada que forman una matriz similar a un crucigrama.<sup>(6)</sup> En el caso de tratarse de un código QR estático, una vez codificados los datos en el símbolo éstos no podrán ser modificados, mientras que en los denominados códigos QR dinámicos, los datos y el contenido pueden ser editados las veces que el usuario lo desee.



FIGURA 2. SÍMBOLO DE UN CÓDIGO QR VERSIÓN 3, 29 FILAS Y 29 COLUMNAS DE LA 0 A LA 28

La matriz de un código QR es una zona de almacenamiento de datos que contiene un grupo de elementos modulares organizados en filas y columnas denominado matriz de datos (*Data Matrix*). La matriz de datos es una estructura bidimensional que utiliza dos índices para acceder a cada elemento individual (módulo): un índice correspondiente a las filas y el otro a las columnas; así, cada módulo dentro de la matriz tiene una posición que se identifica mediante esos dos índices. Es importante recordar que el recuento de bits en un índice comienza en 0, así en el caso de los bytes, que poseen 8 bits, el primer bit estaría ubicado en la posición 0 y el último bit en la posición 7.<sup>(7)</sup> En el caso de una matriz bidimensional con dos índices (filas y columnas), éstos también inician desde cero (0); por lo tanto, en un código QR Versión 3, que posee una matriz compuesta de 29 filas y 29 columnas la primera fila comienza a contar en cero (0) y termina en el tamaño de las filas menos 1 (fila-1), en este caso 28 (29-1) (FIGURA 2). El mismo concepto se aplica para las columnas que en este ejemplo empiezan en cero (0) y terminan en 28 (29-1).

## Versiones y tamaños del símbolo de un código QR

La Organización Internacional de Normalización o Estandarización (organismo encargado de la creación de estándares internacionales, conocido por su acrónimo en inglés, ISO) en su tercera edición ISO/IEC 18004:2015 da cuenta de la existencia de cuarenta tamaños diferentes de símbolos QR, los cuales son referidos como Versión 1, Versión 2 y así sucesivamente hasta la Versión 40.<sup>(8)</sup> La versión indica el tamaño del código, o sea la cantidad de módulos que lo componen, los cuales se expresan en cantidad de módulos de ancho (columnas) por cantidad de módulos de alto (filas). El tamaño de los códigos QR es fijo y pueden ir desde 21 filas y columnas en la Versión 1 (21x21 módulos) hasta 177 filas y columnas para la Versión 40. Los índices correspondientes a las filas y las columnas van aumentando de a cuatro módulos a medida que se pasa de una versión a la siguiente; así, por ejemplo, en la Versión 3 tendríamos 29x29 módulos, en la Versión 4 33x33, en la Versión 5 37x37, en la Versión 6 41x41, en la Versión 7 45x45 y así sucesivamente llegar a la Versión 40 con 177x177 módulos, equivalente a un total de 31.329 módulos.<sup>(9)</sup> A cada una de estas configuraciones se las denomina Versión (FIGURA 3).



FIGURA 3. EJEMPLO DE TRES VERSIONES DIFERENTES DE CÓDIGOS QR

Cuanto más filas/columnas (módulos), más datos puede almacenar el código, por lo tanto, la versión de un símbolo QR estará determinada por la cantidad de datos proporcionados, el tipo de caracteres y el nivel de corrección de errores. En base a estos datos la interfaz de programación de aplicaciones (generador de códigos QR) determinará qué versión usar y por ende la cantidad de módulos al momento de generar el símbolo.

## La unidad elemental

La representación bidimensional de un código QR se denomina *símbolo*. El símbolo QR está compuesto por una combinación de elementos cuadrados de color claro (blanco) y oscuro (negro) distribuidos en una matriz y denominados módulos, los cuales usan la profundidad de color de cada uno para representar los datos codificados.<sup>(10)</sup> El uso de estos dos colores asegura un alto contraste entre los módulos y el fondo permitiendo su mejor lectura y, aunque originalmente se diseñaron en blanco y negro, se puede utilizar cualquier color siempre que se conserve el contraste entre los módulos para así poder ser detectados durante el proceso de binarización.<sup>(11)</sup> Las diferencias entre el color y el brillo de los módulos permiten la conversión al sistema binario (binarización) donde los módulos claros corresponden al símbolo cero (0) y los oscuros al uno (1) (**FIGURA 4**).<sup>(12)</sup> El módulo es la unidad elemental y su cantidad dentro de un símbolo QR va a depender de su versión.



FIGURA 4. EJEMPLO DE UN MÓDULO OSCURO Y UNO CLARO

## Estructura de un código QR

Las especificaciones técnicas para la generación de los códigos QR siguen los estándares internacionales creados por la Organización Internacional de Normalización o Estandarización. Para el caso de los códigos QR la versión ISO/IEC 18004:2015 define todos los requisitos para la simbología conocida como Código QR, en la cual se especifican las características del símbolo, los métodos de codificación de caracteres de datos, los formatos del símbolo, las dimensiones, las reglas de corrección de errores, el algoritmo de decodificación de referencia y otros elementos. De acuerdo con dichos estándares cada símbolo del código QR debe estar construido con módulos cuadrados dispuestos en una matriz cuadrada regular. La matriz está compuesta de tres partes, cada una con una finalidad específica: un área de gráficos donde se encuentran los *patrones de función*, una *región de codificación*, y una *zona silenciosa o de amortiguamiento* que rodea los cuatro lados del símbolo.<sup>(8)</sup>

**Patrones de función:** los patrones de función se caracterizan porque no codifican datos, pero son parte importante de los componentes del código QR ya que ayudan en la decodificación y a definir la localización exacta del símbolo, su tamaño, su orientación e identificación de sus características.<sup>(8)</sup>

13) Los patrones de función son cuatro: *patrones de posicionamiento*, *patrón de alineación*, *patrones de temporización* y *separadores*.

**Patrón o cuadro de posicionamiento:** estos patrones de posicionamiento son tres, de idéntica estructura y se hallan ubicados en tres esquinas del símbolo QR (superior izquierda y derecha e inferior izquierda) (FIGURA 5). Deben tener la misma proporción de módulos (píxeles) claros y oscuros cuando se cruzan con una línea en cualquier ángulo, para que se puedan detectar fácilmente símbolos de códigos rotados o invertidos. Su función es permitir la correcta decodificación y lectura del símbolo de manera omnidireccional en  $360^\circ$  (en cualquier dirección a alta velocidad). Cada cuadro de posicionamiento está compuesto por una matriz central de tres módulos de ancho por tres módulos de alto de color negro, rodeados por una corona de módulos blancos y otra más externa de módulos negros (ambas de un módulo de espesor) que juntos generan un cuadro de siete módulos de lado.<sup>(14)</sup> Esta estructura de tres cuadrados concéntricos superpuestos con una relación 1:1:3:1:1 es la que permite al software decodificador determinar la correcta orientación, tamaño, posición e inclinación del símbolo QR independientemente del ángulo de escaneo.<sup>(8)</sup>

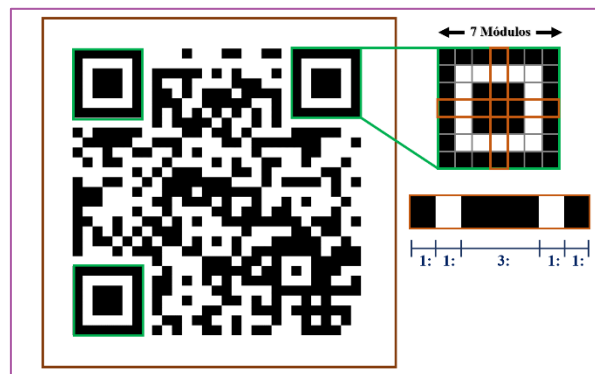


FIGURA 5. ESTRUCTURA DE UNO DE LOS TRES PATRONES DE POSICIONAMIENTO. DESDE CUALQUIER ÁNGULO LA RELACIÓN DE MÓDULOS CLAROS Y OSCUROS EN EL PATRÓN DE POSICIONAMIENTO ES 1:1:3:1:1



**Patrón o cuadro de alineación:** su función es ayudar al software decodificador a detectar la posición del símbolo y permitir la corrección de cualquier distorsión durante su lectura, como cuando está impreso en una superficie curva o se escanea en ángulo o al revés.<sup>(13)</sup> La cantidad de estos patrones depende de la versión del código QR; la versión 1 no posee patrón de alineación, mientras que la versión 2 contiene un solo patrón y a medida que pasamos a versiones superiores y aumenta el tamaño del código también aumenta la cantidad de patrones de alineación.<sup>(6)</sup> El patrón está compuesto al igual que los patrones de posicionamiento por tres cuadrados concéntricos superpuestos: un único módulo oscuro en el centro rodeado por una corona de tres por tres módulos blancos y una tercera más externa de cinco por cinco módulos negros, estos dos últimos de un módulo de espesor (FIGURA 6).

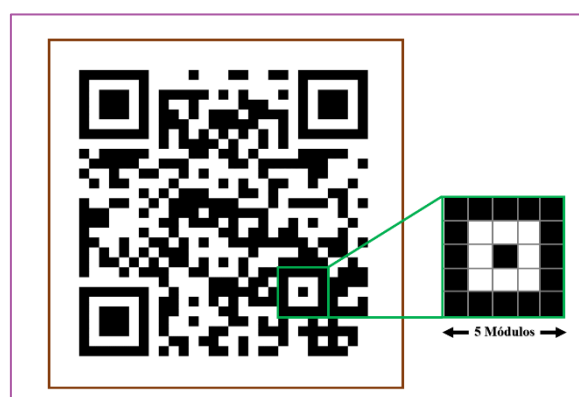


FIGURA 6. ESTRUCTURA DEL PATRÓN DE ALINEACIÓN (MARCADO CON UN CUADRO VERDE)

**Patrones o cuadros de temporización:** los patrones de temporización son dos: uno horizontal y otro vertical, ubicados entre los separadores del código QR, adoptando una forma de letra ele invertida que conecta con los tres patrones de posicionamiento. Cada temporizador se halla compuesto

por una alternancia de módulos claros y oscuros (ceros y unos), comenzando y terminando siempre con un módulo oscuro (FIGURA 7).<sup>(8)</sup>



FIGURA 7. CÓDIGO QR CON UNA MATRIZ DE 29 POR 29 MÓDULOS CON DOS PATRONES DE TEMPORIZACIÓN DE 13 MÓDULOS CADA UNO (RECTÁNGULO VERDE)

El número de módulos está en relación directa con la versión del código; así, cuanto mayor sea la versión, mayor será la cantidad de módulos. En la FIGURA 7 se muestran dos temporizadores de trece módulos cada uno de un código versión 3. La principal función de estos patrones de función es permitir al software decodificador identificar la coordenada central de cada módulo del código QR y corregirlas en aquellos casos en que el símbolo presente alguna distorsión o daño. Son útiles además para determinar la densidad del código y el área de información de la versión. El patrón de temporización horizontal se halla ubicado en la fila 6 entre los separadores y los patrones de posicionamiento superior, mientras que el patrón de temporización vertical está ubicado en la columna 6 entre los separadores y los patrones de posicionamiento del lado izquierdo del símbolo; en ambos casos hay que tener en cuenta que las filas y columnas inician en el cero (0).

**Separadores:** forman parte de los patrones de función; son tres, en forma de letra ele en distintas posiciones y se usan para separar los patrones de posicionamiento del resto de los datos del código y así mejorar la capacidad de reconocimiento. Los separadores son de color claro (blanco), tienen un ancho de un módulo y una longitud de ocho módulos (totalizando quince módulos), se hallan ubicados en tres posiciones: superior e inferior izquierda y superior derecha (FIGURA 8).<sup>(15, 16)</sup>

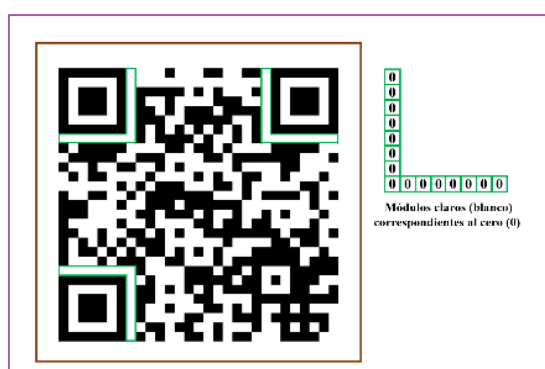


FIGURA 8. TRES SEPARADORES EN FORMA DE L (RECTÁNGULOS VERDES), COMPUESTOS POR QUINCE MÓDULOS CLAROS (BLANCOS)

**Región de codificación:** la región de codificación es donde se codifican los datos originales (no está ocupada por los patrones de función) distribuidos en cuatro secciones: *área de los datos* (los datos brutos), *área de redundancia*, sector para la *información del formato* y un sector para la *información de la versión*.

**Área de datos:** los datos en el código QR son codificados en los números binarios 0 y 1 (módulos claros y oscuros) sobre la base de los denominados códigos de Reed-Solomon.<sup>(3, 17)</sup> Un código QR permite codificar diferentes tipos de datos utilizando cuatro modos estandarizados: *modo numérico* (codifica diez cifras del sistema de numeración decimal que van desde del cero (0) al nueve (9); *modo*

*alfanumérico* (codifica datos de un conjunto de 45 caracteres: diez dígitos numéricos del cero al nueve; 26 caracteres alfabéticos para letras mayúsculas de la A hasta la Z (este modo no permite codificar letras minúsculas) y nueve símbolos correspondientes a espacio [SP]; pesos [\$]; porcentaje [%]; asterisco [\*]; signo más [+]; signo menos [-], punto [.] ; barra [/] y dos puntos [:]; *modo binario (bytes)*: los datos son codificados a razón de ocho bits por carácter, es el modo por defecto de la norma internacional ISO 8859-1 que define la codificación de los caracteres del alfabeto latino, incluyendo los diacríticos y letras especiales y *modo escritura kanji/kana* (sinogramas utilizados en la escritura del idioma japonés), caracteres chinos, símbolos e imágenes; a diferencia del modo alfanumérico que utiliza un *byte* por carácter el modo kanji utiliza dos *bytes* por carácter.

El tamaño de un código QR va a depender del volumen de datos almacenados; a medida que aumenta la cantidad de datos, se requieren más módulos para generar el código; por ejemplo, para la Versión 40 con un nivel de corrección de errores de aproximadamente el 7 %, la cantidad de datos serían 7.089 datos numéricos; 4.296 datos alfanuméricos; 2.953 datos binarios y 1.817 datos kanji.<sup>(8)</sup> La codificación del contenido de datos en bits comienza en la esquina inferior derecha del código QR utilizando bloques de ocho módulos (dos por cuatro módulos) siendo esto equivalente a un *byte* por bloque. Al igual que la codificación, la lectura del código QR se inicia en la esquina inferior derecha y sigue en un patrón de lectura en zigzag hasta decodificar todos los módulos (omitiendo los módulos de los patrones de función).

**Área de redundancia o de corrección de errores:** una de las características más importantes de los símbolos QR es su capacidad de corrección de errores que permite leer el símbolo (paquete de datos)

incluso cuando está sucio, manchado o dañado. La corrección se realiza utilizando el sistema de codificación Reed-Solomon (sistema de corrección de errores ampliamente usado en matemáticas) que añade bits de redundancia a los datos originales almacenados para minimizar la pérdida según el nivel de corrección seleccionado. El grado de corrección de los errores va a depender de la cantidad de redundancia con la que se diseñe el código, pudiendo llegar hasta el 30 % de los datos que contiene el código QR. Los niveles de corrección de errores son cuatro y en orden creciente de capacidad de recuperación se denominan L, M, Q y H. Cuanto más alto sea el nivel de corrección de errores, mejor será la capacidad de recuperación, pero también al aumentar la cantidad de datos a codificar aumenta el tamaño del símbolo.<sup>(18)</sup>

El nivel de corrección de errores L permite una recuperación de hasta el 7 % del área del símbolo, el M hasta un 15 %, el Q hasta un 25 % y el H hasta un 30 %. El nivel de corrección de errores puede ser configurado por el usuario al momento de generar el símbolo QR, pero siempre teniendo en cuenta factores como el medioambiente donde se utilizará (Q y H para ambientes sucios como por ejemplo en la industria y L para ambientes limpios con gran cantidad de datos), el entorno operativo y el tamaño del código QR.<sup>(8, 18-20)</sup>

El nivel de corrección de errores utilizado en cada código QR es indicado por dos módulos ubicados en la esquina inferior izquierda del símbolo dentro del patrón de información del formato (**FIGURA 9**).

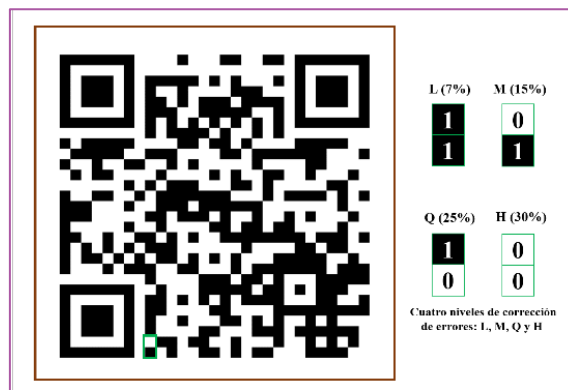


FIGURA 9. SÍMBOLO QR CON UN NIVEL DE CORRECCIONES M QUE PERMITE UNA RECUPERACIÓN DE HASTA 15 % DEL ÁREA DEL SÍMBOLO

**Información del formato:** los patrones de información del formato permiten identificar el nivel de corrección de errores con los que se codificó los datos de la región de codificación del símbolo y los datos del patrón de máscara que se aplicó en el código QR para facilitar su escaneo. La información total de este código es una secuencia de 15 bits compuesta por 5 bits de datos y 10 bits de corrección de errores. De los 5 bits de datos, los primeros 2 bits de la secuencia indican el nivel de corrección de errores (los cuales no pueden modificarse) y los siguientes 3 bits indican el patrón de máscara de datos utilizado.<sup>(21)</sup> Para permitir la correcta decodificación del símbolo completo, cada código QR posee dos copias de esta información (redundancia) dispuestas en cuatro áreas ubicadas a los lados de los separadores (FIGURA 10).<sup>(8,18)</sup>

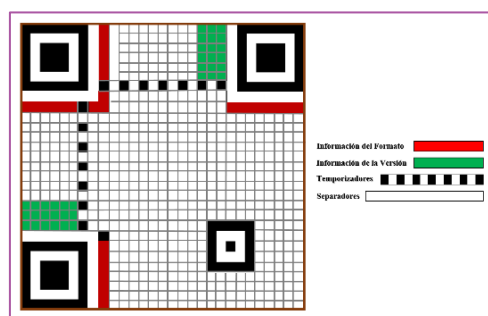


FIGURA 10. INFORMACIÓN DEL FORMATO Y VERSIÓN, TEMPORIZADORES Y SEPARADORES

**Información de la versión:** la información que identifica la versión del código QR está compuesta dos bloques de tres por seis módulos adyacentes a los patrones de posicionamiento inferior izquierdo y superior derecho (FIGURA 10). Cada bloque es una secuencia de 18 bits de los cuales 6 bits son de datos y los restantes 12 bits para la corrección de errores de los 6 primeros bits (código de corrección de errores Golay). Los módulos de información están incluidos solamente a partir de la Versión 7 hasta la 40 y su función es transmitirle información de la versión al lector de códigos QR. (8, 18)

**Zona silenciosa o de amortiguamiento:** para evitar la interferencia con elementos ajenos y permitir que el software decodificador determine qué módulos forman parte del símbolo, cada código QR está totalmente rodeado en los cuatro lados por un área de seguridad de cuatro módulos de ancho de color blanco que lo aíslan del entorno y que no debe contener ningún elemento gráfico para permitir una lectura precisa a alta velocidad (FIGURA 11).

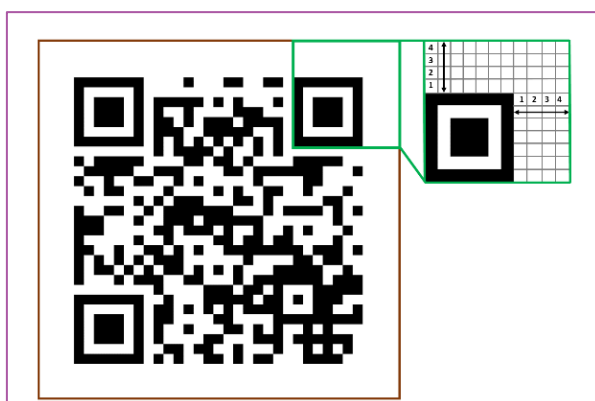


FIGURA 11. ZONA SILENCIOSA DE CUATRO MÓDULOS CLAROS (BLANCOS) DE ANCHO

La presencia de esta zona muda en el símbolo debe ser de carácter obligatorio y su reflectancia o coeficiente de reflexión deberá ser igual al

de los módulos claros (blancos). En el caso de los códigos Micro QR el espesor de esta zona silenciosa es de dos módulos blancos.

## Acciones generadas al decodificar un código QR

Antes de generar un código QR el usuario, en nuestro caso el educador, tiene que saber elegir cuál es el adecuado para su caso, qué utilidad le va a dar y en qué contexto lo va a aplicar, ya que de eso dependerá el tamaño del símbolo a utilizar y el nivel de corrección de errores que deberá seleccionar. Los datos almacenados en un código QR una vez que son escaneados por el software decodificador de un teléfono celular inteligente (*smartphone*) le van a permitir al usuario o a la audiencia acceder a distintos tipos de contenidos. El contenido está en directa relación con los datos almacenados; así, un código QR puede generar diferentes acciones; a continuación, se detallan solo algunas de las más utilizadas:

- Generar un enlace directo mediante una URL (Uniform Resource Locator) que permita acceder a un sitio determinado en internet y descargar un artículo o documento en formato PDF u otros formatos o una aplicación en Google Playstore o Apple App Store.
- Descargar información detallada sobre un tema determinado desarrollado en una clase o información complementaria sobre un tema presentado en un póster durante un congreso.
- Acceder a diversos contenidos de audio o video.
- Compartir una red de WiFi sin revelar la contraseña.
- Descargar información detallada sobre la ubicación geográfica de un determinado sitio.



- Mostrar información de los datos de contacto con una función para guardar en el teléfono celular en formato de vCard o MeCard (formato para teléfonos celulares en Japón).
- Generar un enlace para diferentes perfiles de redes sociales.
- Promocionar una clase con una función de guardar en el calendario.
- Generar diferentes tipos de mensajes que se visualicen como un SMS (Short Message Service) o como un mensaje en WhatsApp.
- Enviar un correo electrónico.

## Modelos de códigos QR

Existen seis modelos diferentes, denominados Código QR Modelo 1 y 2; Código Micro QR; Código iQR; Código SQRC y Código Frame QR.<sup>(4)</sup>

**Código QR Modelo 1 y Modelo 2:** el Modelo 1 es el modelo original de código QR creado en 1994 por el ingeniero Masahiro Hara y su equipo de la empresa Denso Wave. Este modelo es capaz de codificar hasta 1.167 caracteres numéricos, 707 caracteres alfanuméricos o 468 bytes. Existen catorce versiones diferentes del Modelo 1; la más grande (versión 14) posee una capacidad de 73 x 73 módulos. Visualmente, el Modelo 1 es muy similar al Modelo 2 pero carece del cuadro o patrón de alineación; como contraparte, posee regiones funcionales adicionales ubicadas en las secciones medias de los bordes inferior y derecho. Los códigos del Modelo 1 tienen un uso limitado en las aplicaciones actuales, dado que la simbología que cumple con los requisitos de las normas ISO/IEC 18004: 2006 pueden no ser legibles en algunos equipos. No se recomienda su uso en aplicaciones de sistemas nuevos o abiertos, o en aquellos en los que los volúmenes de datos a codificar sean altos.

El Código QR Modelo 2 es una forma mejorada del Modelo 1 con características adicionales, como mayor cantidad de versiones que permiten una mayor cantidad de datos (la versión 40 que es la más grande almacena hasta 7.089 caracteres numéricos) y la adición del patrón de alineación que permite un mejor ajuste de la posición para ayudar a la navegación en símbolos más grandes en caso de una distorsión del código. Actualmente el uso del término código QR hace referencia al código QR Modelo 2 (FIGURA 12).



FIGURA 12. CÓDIGO QR MODELO 2

**Código Micro QR:** los códigos Micro QR se caracterizan por ser más pequeños que los clásicos códigos QR, lo que permite su uso en aplicaciones donde se requiere menos espacio y datos. Son una alternativa al uso de código de barras lineales. El tamaño mínimo de un símbolo Micro QR es de solo 11 x 11 módulos, mientras que el tamaño más pequeño de un código QR es de 21 x 21 módulos. Existen en cuatro versiones de códigos Micro QR, desde la versión M1 con un tamaño de 11 x 11 módulos hasta la versión M4, con un tamaño de 17 x 17 módulos y una capacidad de almacenamiento de hasta 35 datos numéricos. Poseen un solo patrón o cuadro de posicionamiento ubicado en la esquina superior izquierda del símbolo (FIGURA 13).

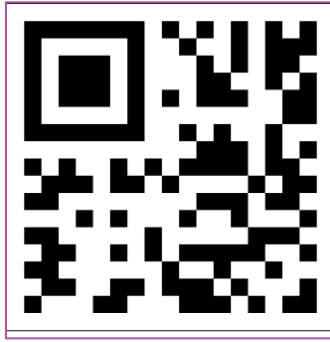


FIGURA 13. CÓDIGO MICRO QR

No poseen cuadros ni patrones de alineación y tienen solo tres niveles de corrección de errores que permiten recuperar hasta un 25 % de los datos. La zona silenciosa o de amortiguamiento en el perímetro del símbolo tiene solo dos módulos de ancho, lo que permite su impresión en áreas pequeñas. A pesar de su baja capacidad de almacenamiento, se los puede usar en espacios pequeños como componentes electrónicos, tarjetas de presentación, sitio web, documentos y etiquetas de productos.

**Código iQR:** el código iQR es una simbología 2D tipo matriz, desarrollado en el año 2008 por Denso Wave, muy similar a los tradicionales códigos QR, pero con muchas más ventajas y para ser aplicado en espacios reducidos. La simbología puede ser de forma cuadrada o rectangular; esta última es ideal para superficies cilíndricas de pequeño tamaño. Los códigos iQR cuadrados permiten una amplia gama de versiones, desde la más chica de 9x9 módulos (versión 1) hasta la más grande de 422x422 módulos (versión 61), esta última puede codificar hasta 40.637 caracteres numéricos. Los códigos rectangulares poseen varias versiones; la más pequeña (versión R1) es de 5x19 módulos, mientras que la versión más grande (versión R15) es de 43x131 módulos. Un código iQR de igual tamaño que un código QR convencional puede contener un 80 % más de información que este último. Una característica importante es la gran

capacidad de corrección de errores; poseen seis niveles de corrección que permiten restaurar un código que está dañado hasta en un 60 %.

**Código Seguro SQRC:** el código SQRC (*Secret Function Equipped QR Code*) es un tipo de código QR con una función de restricción de lectura que permite almacenar información privada adicional confidencial. La simbología es similar a la de un código QR convencional, pero a diferencia de éstos poseen dos componentes adicionales: la información confidencial o encriptada y la clave que permite leerla (FIGURA 14). Los códigos SQRC solo pueden ser leídos por ciertos tipos de escáneres, por lo que requieren de un hardware especializado para su decodificación. Se utilizan para administrar la información interna de una empresa y del personal.



FIGURA 14. CÓDIGO SEGURO SQRC

**Frame QR Code:** los códigos Frame QR fueron desarrollados por Denso Wave luego de que identificaran la tendencia de las personas para incorporar imágenes en códigos QR. El código se caracteriza por poseer un área central en blanco para poder permitir la inserción de una imagen, ya sea el logotipo de una empresa o institución o cualquier tipo de estructura gráfica (FIGURA 15). Los códigos QR modelos 1 y 2 permiten incorporar una imagen central chica, pero en el caso de los Frame QR se pueden usar

imágenes más grandes. A diferencia de los códigos QR normales, el software para generarlos no suele ser gratuito.



FIGURA 15. FRAME QR CODE

## Funcionalidad de los códigos QR

Si bien hay una multitud de acciones que se pueden generar al escanear un código QR, la más utilizada en el área de la educación es la que permite acceder de manera rápida al material vinculado, como un sitio web, un video, documentos, encuestas, exámenes o cualquier material didáctico que ayude a complementar una clase. Esta acción se logra generando un código cuyo contenido codificado crea una conexión automática al sitio deseado. La manera en que un código QR redirecciona al usuario a un sitio web una vez decodificado va a depender de su funcionalidad.<sup>(5)</sup> Así, los códigos QR se pueden clasificar en: *estáticos*, *dinámicos* y *mixtos*. Sin embargo, la estructura modular de estas tres variedades de códigos es similar y solo se diferencian entre sí por la forma de ejecutar la acción al ser decodificados. Independientemente del tipo de funcionalidad, si un código se encuentra dañado físicamente, sucio o están interrumpidos los patrones o cuadros de alineación el código no se podrá leer.<sup>(13, 25, 26, 28)</sup>

**Códigos QR estáticos:** son los tipos más comunes de códigos QR empleados para la difusión de información. Se los utiliza para codificar textos y enlaces con información permanente. Una vez generado el código éste es definitivo y en caso de errores en el texto, éstos no se pueden modificar o, por ejemplo, si se generó un código con una URL de una determinada página web y ésta posteriormente cambia su sitio de alojamiento, se necesitará un nuevo código. Esto es debido a que la URL codificada tiene un destino fijo. En docencia, los códigos estáticos son muy útiles para brindar información general que se puede repetir en distintas cursadas o como orientación y requisitos que deban cumplir los alumnos para acceder a un curso. Para acceder a la información codificada no es necesario estar conectados a Internet ya que el dispositivo móvil puede leer y mostrar toda la información contenida dentro del código mismo, pero la conexión es necesaria si es requerida en el caso de ser una URL a la cual se quiere acceder. La mayoría de los generadores de códigos QR estáticos son gratuitos.

**Códigos QR dinámicos:** la principal característica de este tipo de códigos es la posibilidad de actualizar y editar el contenido vinculado a la URL de destino. Un código QR dinámico posee un enlace que activa una conexión a un servidor intermediario con una página de administración de contenidos. La base principal sobre la que trabaja un generador de códigos QR dinámicos es la de ser un servicio en línea que asigna una URL corta que al ser escaneada redireccionará al usuario a un nuevo contenido, acción o ubicación deseada (URL de destino). La URL de destino se puede modificar las veces que uno desee mientras que la URL generada en el código permanece inalterada y no hay necesidad de reemplazar el código QR original. A diferencia de los códigos estáticos, la información que se quiere codificar no se encuentra en el propio código. Los códigos

dinámicos son más fáciles de escanear que los estáticos porque al utilizar URL cortas el símbolo que se genera va a ser de baja densidad modular. El código se puede proteger con una contraseña y la mayoría los generadores permiten acceder a la analítica de datos y examinar parámetros como la cantidad de personas que escanearon el código, el país y ciudad, el tipo de dispositivo móvil utilizado, la hora en que se escaneó, etc. En el área de la educación estos datos son de gran ayuda, por ejemplo, para determinar los temas más consultados, producir materiales más personalizados, etc. La desventaja de este tipo de códigos es la necesidad de contar con un servicio de administración de enlaces cortos y su servidor, que en la mayoría de los casos son pagos.<sup>(27)</sup>

**Códigos QR mixtos:** es una alternativa gratuita para aquellos casos en los que el usuario desee incorporar a sus materiales educativos contenidos virtuales editables mediante el uso de códigos QR estáticos. Los códigos mixtos combinan la rapidez de lectura y gratuidad de los códigos estáticos con el dinamismo y la posibilidad de edición de datos y contenidos de los códigos dinámicos, permitiendo acceder en tiempo real a ellos, tanto en condiciones de presencialidad como de virtualidad. Para generar códigos QR de función mixta se requiere primeramente un servicio de almacenamiento gratuito en la nube para alojar el material educativo (documentos de texto, presentaciones, imágenes, videos, etc.), como por ejemplo Google Drive. Posteriormente, se deberá crear una carpeta para alojar los recursos que se deseen compartir con la audiencia. Hasta este momento esa carpeta es de acceso restringido; para hacerla compartida se deberá obtener su enlace (URL) y seleccionar la opción que permita que cualquier persona pueda acceder. Debido a que los enlaces obtenidos suelen ser demasiado largos (esto se traduciría en la generación de códigos QR de alta densidad modular que podrían afectar su lectura), los

mismos deben ser acortados mediante un reductor de URL, por ejemplo: [TinyURL](#). Una vez acortado el enlace, éste se utiliza para generar un código QR estático de baja densidad modular mediante un generador de códigos como, por ejemplo: [QR Code](#). El código así generado permite acceder a la audiencia a los documentos en tiempo real y el docente puede cambiar y editar en cualquier momento el contenido de la carpeta sin necesidad de generar un nuevo código QR, ya que los cambios se actualizan automáticamente en los dispositivos de la audiencia.<sup>(29)</sup>

## Otros tipos de códigos bidimensionales

**Código Azteca** (*Aztec Code*): El Código Azteca es una simbología matricial bidimensional y fue desarrollado por [A. LONGACRE](#) y [R. HUSSEY](#) en 1995. El nombre asignado es por su parecido a la vista aérea de una pirámide azteca. El símbolo es cuadrado, compuesto por módulos cuadrados en una cuadrícula. Poseen un solo patrón o cuadro de posicionamiento ubicado en su centro con los demás datos codificados a su alrededor en anillos cuadrados concéntricos, por lo que la dirección de escaneo es de adentro hacia afuera. Carecen de la zona silenciosa o de amortiguamiento en el perímetro del símbolo, lo que permite almacenar más datos en un espacio más pequeño ([FIGURA 16](#)).



FIGURA 16. CÓDIGO AZTECA (AZTEC CODE)



Un código azteca puede codificar módulos de distintos tamaños, desde el más chico de 15x15 módulos (almacena 12 caracteres alfabéticos o 13 numéricos) hasta el más grande de 151x151 módulos (almacena 3.067 caracteres alfabéticos, 3.828 numéricos o 1.914 *bytes* de datos). Poseen 32 niveles de seguridad, los que garantizan una corrección de errores de hasta un 40 %. Los códigos aztecas se utilizan en diversas áreas, como el transporte (por ejemplo, para la emisión de boletos de tren, pases de abordar de avión), en hospitales para la identificación de paciente y medicamentos, etc.

**Código Data Matrix:** los códigos Data Matrix son códigos de simbología matricial bidimensional compuestos por módulos de color blanco y negro dispuestos en un patrón cuadrado. Comparados con los códigos QR convencionales son más eficientes en términos de consumo de espacio, ya que son capaces de codificar grandes cantidades de datos en un espacio más compacto. El sistema de corrección de errores puede llegar hasta un 33 %. La simbología de los códigos de Data Matrix puede ser cuadrada o rectangular y se hallan compuestos por los patrones de posicionamiento, que son dos líneas oscuras sólidas de un módulo de ancho ubicadas en el perímetro de la región de datos en dos lados adyacentes (izquierdo e inferior), en forma de letra ele (L) y que se utilizan para determinar el tamaño físico, la orientación y la distorsión de los símbolos. Los otros dos lados opuestos se componen de dos líneas de trazos compuestas por módulos oscuros y claros que se alternan y que definen la estructura de la celda del símbolo. El código está rodeado por los cuatro lados por un borde de zona silenciosa o de amortiguamiento, la cual debe tener un ancho mínimo de un módulo. Los códigos Data Matrix pueden tener diversos tamaños, desde el más chico compuesto por 10x10 módulos, hasta el más grande con un máximo de 144x144 módulos que

puede almacenar hasta 2.335 caracteres alfanuméricos. Se lo utiliza en una gran variedad de aplicaciones en todo tipo de industrias donde los controles de calidad son muy exigentes, como la farmacéutica para la identificación y trazabilidad de medicamentos (FIGURA 17).



FIGURA 17. CÓDIGO DATA MATRIX

## Códigos QR: conceptos

Independientemente del tipo de código bidimensional que se use hay una serie de conceptos que deben ser considerados al momento de trabajar con esta herramienta tecnológica y lograr su máximo potencial, como: *módulo, densidad modular, tamaño modular, tamaño de los códigos QR y distancia de escaneo, seguridad de los códigos QR y verificación, generadores y lectores de códigos QR, y formatos de imagen digital utilizados en los códigos QR.*

**Módulo:** es la unidad elemental de la simbología de los códigos matriciales (códigos 2D). Es de forma cuadrada y su color puede ser oscuro (negro) o claro (blanco). Cada módulo es utilizado codificar la información de un bit de datos, en el que al módulo oscuro le corresponde el bit uno (1) y al claro el bit (0). El conjunto de todos los módulos forma la simbología de un código QR.

**Densidad modular (versión de un código):** el término «versión», usado en este contexto, hace referencia a la cantidad de módulos que posee o densidad modular y está en estrecha relación con la cantidad de datos que el símbolo pueda almacenar; por lo tanto, la versión determina el tamaño del código. La mayor parte de los datos almacenados está destinada a comunicar el nivel de corrección de errores. Los códigos QR convencionales poseen hasta 40 versiones diferentes desde la versión 1 (la más pequeña) que posee 21x21 módulos hasta la más grande con un tamaño de 177x177 módulos. Cada versión posee cuatro módulos más que la versión previa, por ejemplo, la versión 3 tiene 29x29 módulos mientras que la versión 4 posee 33x33 módulos. Los códigos Micro QR poseen cuatro versiones, desde la versión M1 de 11x11 módulos hasta la versión M4 de 17x17 módulos y los códigos iQR poseen hasta la versión 61 que es la más grande con 422x422 módulos. El símbolo de los códigos QR se mide en base a la cantidad de módulos y no en centímetros, pulgadas o píxeles; sin embargo, la cantidad de módulos no necesariamente hace referencia a su tamaño físico. Al momento de trabajar con un código bidimensional hay que tener en cuenta que aquellos con alta densidad modular pueden producir interferencias durante el proceso de lectura y decodificación y considerar además que algunos teléfonos celulares con cámaras de baja resolución necesitan de una imagen lo más clara posible y con una densidad modular baja para ser escaneada.

**Tamaño modular:** el tamaño de un módulo de un código QR corresponde a sus dimensiones físicas y la unidad de medida que se utiliza es el píxel. La cantidad de píxeles que se utilizan para formar un módulo va a incidir en la calidad de la imagen del símbolo generado. Cada módulo puede estar formado por grupos de píxeles adyacentes. El grupo de píxeles que presentan un brillo menor que el umbral (oscuros) generan

un módulo oscuro (negro) que corresponde al dígito binario 1 (uno), mientras que aquellos que poseen un brillo superior al umbral (claros) generan un módulo claro (blanco) que se corresponde con el dígito binario 0 (cero). La cantidad de píxeles por módulo no está relacionada con la capacidad de almacenamiento de datos, por lo que se puede modificar sin afectar el contenido del código. En cambio, modificar la cantidad de píxeles por módulo va a modificar el tamaño de la imagen del símbolo generado y por lo tanto la legibilidad por parte de los dispositivos móviles. Una imagen de un símbolo con módulos de un tamaño de 5 píxeles será de menor tamaño que una de 30 píxeles. A mayor cantidad de píxeles por módulo más grande la imagen. Es recomendable que el tamaño mínimo de cada módulo sea de 5 píxeles para impresiones de 300 DPI (FIGURA 18).

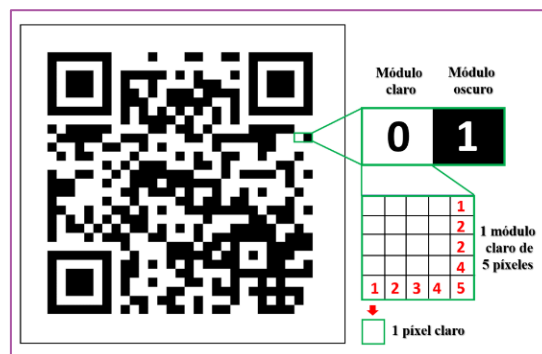


FIGURA 18. TAMAÑO MODULAR

**Tamaño de los códigos QR y distancia de escaneo:** el término «tamaño», usado en este contexto, hace referencia a las dimensiones físicas de la simbología para representar un código QR y se expresa en unidades métricas de longitud, ya sea en centímetros o en pulgadas (1 pulgada es equivalente a 2,54 cm). Al pensar en el tamaño físico, uno de los principales aspectos a considerar es la relación entre el tamaño del código y la distancia de escaneo (distancia desde el símbolo al lector de

códigos de barras que permite un escaneo sin errores), ya que ésta va a determinar si un código QR es legible o no. Existen otros factores que también pueden influir en la legibilidad de un código QR, como la densidad modular, el nivel de corrección de errores, el contraste modular y factores externos al código como el tipo de dispositivo móvil empleado y distancia focal de la cámara, el ángulo de escaneo, la iluminación y el medioambiente donde se lo usa. No existe un tamaño único y estandarizado para los códigos QR debido a las diferentes aplicaciones en las que se los puede usar y al tipo de soporte o entorno donde se ubicará. Este último puede ser físico (analógico) como, por ejemplo, un póster, un libro, una tarjeta de presentación, un folleto, un cartel, etc. o virtual (digital) como, por ejemplo, un póster electrónico, una presentación en PowerPoint, una página web, un libro o revista electrónica, etc. A pesar de que un código QR Modelo 2 para un entorno físico se puede imprimir en cualquier tamaño es conveniente respetar un tamaño mínimo, el cual debe ser de 2 cm para que sea legible.<sup>(28)</sup> Una manera simple de calcular el tamaño ideal de impresión de un código es tener en cuenta que la relación entre la distancia de escaneo y el tamaño del código QR debe ser de 10:1. Por ejemplo, para que una tarjeta de presentación de tamaño estándar con un código QR pueda ser correctamente escaneada a 20 cm de distancia del código, éste debe medir no menos de 2 cm; mientras que un póster con un código QR, para que pueda ser correctamente escaneado desde una distancia de un metro, el código debe ser impreso con un tamaño no menor de 10 cm. El uso de códigos en entornos virtuales es bastante similar y, aunque no existe ninguna especificación con respecto al tamaño que debe tener un código QR en una dispositiva de una presentación de PowerPoint, es recomendable que su tamaño no sea inferior al 20 % del área de la diapositiva. Antes de hacer público un

código QR es recomendable verificar su integridad operacional, mediante diferentes dispositivos móviles y a diferentes distancias de escaneo.

**Seguridad de los códigos QR:** los códigos QR se comportan como una herramienta tecnológica de comunicación intermedia muy eficaz que utiliza datos codificados mediante un símbolo ubicado ya sea en un soporte físico o virtual, que permite recuperar datos de un medio digital. Aunque se emplean estos símbolos para múltiples usos, el más común es el de codificar la información de una larga y compleja dirección de Internet para que esté disponible al instante sin necesidad de escribir la URL. El hecho de que los códigos QR se pueden generar y distribuir fácilmente crea un problema potencial porque algunos atacantes o piratas informáticos pueden utilizarlos indebidamente como vectores de ataque y hacer que codifique cualquier URL que deseen sin ser detectados, ya que un humano no puede leer códigos QR. Los riesgos de seguridad que se asocian con los códigos QR están en el destino final al cual nos conduce cada código, ya que el símbolo que lo representa es solamente una imagen estática en formato TIFF, PNG, SVG o EPS, que se puede reemplazar fácilmente. Existen distintos tipos de riesgos de seguridad, pero el más frecuente es el que se realiza mediante la práctica de la ingeniería social con la modalidad del *phishing*. Para realizar el *phishing* el atacante utiliza códigos QR maliciosos (*QRishing*) mediante un hipervínculo relacionado a un sitio web falso, que es visualmente similar a su homólogo legítimo. El usuario al ignorar la ilegitimidad del sitio web hace clic en el enlace y es redirigido al sitio web fraudulento cuyo objetivo es instalar programas o cualquier otra acción que admita el dispositivo móvil para robar información personal confidencial, como nombres de usuario, contraseñas o información de tarjetas de crédito.<sup>(30)</sup> El atacante puede utilizar dos formas de vectores de ataque mediante códigos QR. El más simple consiste

en crear un nuevo código QR con un enlace malicioso codificado y pegarlo sobre uno ya existente y el otro, menos efectivo, consiste en modificar módulos individuales del código cambiándoles el color.<sup>(31, 32)</sup> Existen varias acciones que podemos tomar para minimizar los riesgos y problemas de seguridad de los códigos QR; las más importante son:

- Configurar el lector de códigos QR de nuestra aplicación, ya que muchos lectores realizan acciones sin mostrar previamente al usuario el contenido del código QR. La configuración se realiza mediante el menú de ajustes del lector, seleccionando la opción de mostrar un mensaje de apertura antes abrir. De esta forma se desactiva la función «Abrir sitio web automáticamente» en el teléfono. Cuando se escanea un código QR que nos dirige a una página web, primero nos muestra el texto del enlace y podremos verificar si es un enlace legítimo o fraudulento (FIGURA 19).

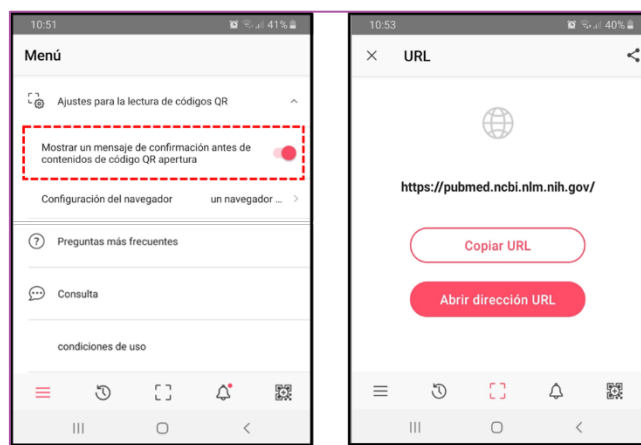


FIGURA 19. CONFIGURAR EL LECTOR DE CÓDIGOS QR

- No escanear códigos QR de fuentes que no se puedan verificar, como por ejemplo aquellos pegados en sitios públicos sin

ninguna referencia o los recibidos en correos electrónicos marcados como *spam* o no deseados.

- Comprobar que el código QR que uno quiere escanear forme parte del diseño original del soporte en el que se encuentra embebido, como por ejemplo un póster científico, un anuncio o propaganda y que no sea un código malicioso pegado y superpuesto sobre el original. Si un código está pegado siempre es conveniente cuestionar su legitimidad.

**Verificar antes de usar** (*Test before use*): una regla muy importante al utilizar códigos QR es la de probar su integridad operacional antes de ser utilizados. Es recomendable que el símbolo sea verificado con varios dispositivos, utilizando los lectores de códigos QR más populares y en diferentes circunstancias. En el caso de utilizar códigos impresos hay que tener en cuenta los posibles problemas ambientales, como limpieza del entorno, niveles de iluminación, distancia de escaneo, intensidad de la señal de WiFi, etc. Es necesario considerar aquellas situaciones en las que los alumnos o la audiencia destinataria del código no tienen o no pueden tener una aplicación de escaneo de código QR en su teléfono. En esta situación, independientemente del medio que se utiliza (físico o virtual), se sugiere incluir al lado del código la información decodificada, ya sea un contacto de WhatsApp o la dirección de un sitio web (URL).<sup>(28, 31, 33)</sup>

**Generador de Códigos QR:** un generador de códigos QR es un software en línea que permite crear rápida y fácilmente un código QR con la información que uno desee (texto, dirección de un sitio web, número de teléfono, etc.). Puede ser gratuito o pago. Una vez generado, el código puede ser descargado como una imagen en mapa de bits en formato PNG de alta resolución (*Portable Network Graphics*), en formato TIFF



(*Tagged Image File Format*), como un gráfico vectorial en formato SVG (*Scalable Vector Graphics*) o EPS (*Encapsulated PostScript*) listo para ser usado.

Existe una gran variedad de generadores de códigos QR. El más sencillo es el que está presente en el navegador Google Chrome, tanto para computadoras de escritorio como para aplicaciones móviles. Esta función del navegador permite, una vez que se ha entrado a una página web de nuestro interés y simplemente haciendo clic con el botón derecho del mouse, abrir un menú contextual con el texto «Crear código QR para esta página». Automáticamente aparecerá una pequeña ventana emergente con la imagen del código QR decorado con el popular dinosaurio que Google muestra en situaciones en las que no hay conexión a internet (**FIGURA 20**).



**FIGURA 20. CÓDIGO QR DE GOOGLE CHROME**

Existen además múltiples softwares gratuitos que permiten generar códigos QR con diferentes opciones de funcionalidad, personalización, tamaño, formatos de imagen, etc. Entre los más conocidos se encuentran: **Generador QR-Code** y **QR Code-monkey**.

Por último, uno de los mejores generadores es el de la empresa austriaca de desarrollo de software TEC-IT, la cual ofrece una amplia gama

de opciones gratuitas para generar todo tipo de códigos tanto 1D como 2D con múltiples opciones de ajuste. El sitio se denomina **Generador de Códigos de barras de TEC-IT.**

La mayoría de los generadores de códigos QR poseen una interfaz de usuario simple e intuitiva que permite en pocos pasos obtener un código. En la **FIGURA 21** se muestra un esquema típico de una interfaz con seis opciones (dependiendo del generador puede haber más) correspondientes a URL, texto, SMS, WhatsApp, WiFi y V-card. Una vez seleccionada la acción que se desea generar, presionamos el botón para codificar una URL, ingresamos la dirección del sitio en el cuadro correspondiente y luego elegimos el nivel de corrección de errores (en este ejemplo es M con una capacidad de restauración de hasta un 15 %) y el tamaño en píxeles que debe tener cada módulo del símbolo (en este ejemplo se seleccionó 10 píxeles). Por último, presionamos el botón de «Generar el código QR» y elegimos el formato de archivo de imagen del símbolo (SVG o PNG) o los imprimimos directamente.

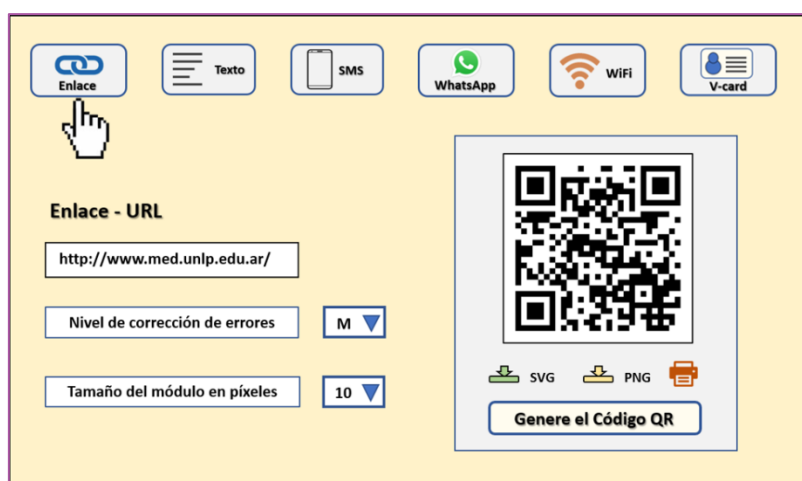


FIGURA 21. INTERFAZ DE USUARIO

**Lector de códigos QR (QR Reader):** un lector de códigos QR es un software o aplicación que, instalado en un dispositivo móvil con cámara, funciona como un escáner bidimensional. Al enfocar con la cámara el código QR, el software lo decodifica y muestra la información almacenada. Actualmente la mayoría de los dispositivos móviles tienen escáneres de códigos QR integrados en sus cámaras.<sup>(13)</sup> No obstante, existen numerosas aplicaciones gratuitas de lectura de códigos QR de terceros en diferentes plataformas de distribución (Google Play y Apple App Store) de acuerdo con el sistema operativo del dispositivo. Algunos ejemplos son:

- **QRQR-QR Code Reader** (Google Play y Apple App Store): es una de las mejores y permite configurar la aplicación para mostrar un mensaje de apertura de un sitio web antes de abrir.
- **Integral Scanner** (Google Play): es una aplicación muy útil para escanear códigos diferentes de los clásicos QR, como Azteca, Micro QR y Data Matrix.

## Formatos de imagen digital utilizados en los códigos QR

**Imagen vectorial:** las imágenes o gráficos vectoriales se componen de líneas y curvas definidas por un conjunto de objetos en forma matemática. Los vectores describen una imagen de acuerdo a sus características geométricas. Debido a que este tipo de archivo solamente contiene información acerca de los puntos que deben ser conectados, el resultado es un archivo muy pequeño. Otra característica distintiva que lo diferencia de las imágenes de mapa de bits es su independencia de la resolución, por lo que se pueden ampliar en cualquier tamaño e imprimir en cualquier resolución sin pérdida del detalle ni deformación del objeto. Son la mejor

opción para representar gráficos, logos, mapas o trazados artísticos que requieran líneas nítidas. Dos formatos de imagen de imagen vectorial son:

- **SVG (Scalable Vector Graphics):** formato de archivo utilizado para representar imágenes bidimensionales en el Internet. Este formato almacena imágenes como vectores basados en puntos, líneas rectas y curvas y formas basadas en fórmulas matemáticas. Se utiliza para dibujar gráficos, imágenes y logotipos que pueden manipularse con CSS y JavaScript en la web y en los navegadores.
- **EPS (Encapsulated PostScript):** tipo de archivo gráfico digital vectorial que comporta restricciones que facilitan la inclusión de este archivo en otros documentos PostScript a través de softwares especializados. El archivo contiene una descripción PostScript (texto) que informa a una impresora cómo imprimir una imagen independientemente de su resolución.

**Imagen en mapa de bits (bitmap):** otro método para representar imágenes gráficas es mediante la utilización de un mapa de bits que, tal como su nombre lo indica, son un conjunto o mapa de bits que forman una imagen. En este tipo de imagen se emplea una cuadrícula de unidades conocidas como píxeles para representarlas. A cada píxel se le asigna una ubicación y un valor de color específicos usando bits, que son la unidad más pequeña de información que emplea una computadora. Así, un mapa de bits está compuesto por el ancho y alto de la imagen en píxeles y un número determinado de bits por píxel que determinan el número de colores que puede representar. Las imágenes de mapa de bits son el medio electrónico más usado para las imágenes de tono continuo, como fotografías digitales, ya que pueden representar degradados sutiles de sombras y color. A este tipo de imágenes también se las conoce con el

nombre de imágenes rasterizadas. Dos formatos de imagen en mapa de bits son:

- **TIFF:** corresponde a la contracción de las palabras en inglés *Tagged-Image File Format* (formato de archivo de imágenes con etiquetas). La designación *archivo con etiquetas* se debe a que, además de los datos de la imagen propiamente dicha, el archivo posee información adicional sobre las características de la imagen (etiquetas), que serán de utilidad para su posterior tratamiento. Se lo emplea para guardar imágenes desde el escáner y programas para creación de imágenes y retoque fotográfico. TIFF es un formato flexible de imágenes de mapa de bits admitido prácticamente por todas las aplicaciones de pintura, edición de imágenes y diseño de páginas. Es el formato elegido para trabajos con imágenes de gran calidad, aplicaciones en 3D y aplicaciones de imágenes médicas. TIFF puede soportar una profundidad de color de 1 bit a 24, ofrece una excelente calidad de imagen y presenta un alto nivel de compresión sin pérdida, reduciendo el tamaño final del archivo sin modificar la calidad de la imagen.
- **PNG (*Portable Graphics Format*):** es un formato de imagen de mapa de bits, diseñado para ser utilizado en la web y como alternativa al formato GIF. Soporta hasta 48 bits de color; permite una compresión sin pérdida y la utilización de transparencias.

## Glosario

Con la finalidad de garantizar y facilitar una correcta comprensión del capítulo, a continuación se proporciona un glosario alfabético con los términos y conceptos empleados en él.

**Aplicaciones móviles (App):** una 'app' es un software de aplicación, gratuito o pago, diseñado para ser ejecutado en un hardware específico de dispositivos móviles (teléfonos inteligentes, tabletas y otros dispositivos portátiles). Se encuentran disponibles a través de plataformas de distribución (Google Play y Apple App Store), o por intermedio de las compañías propietarias de los sistemas operativos móviles, como Android e iOS. Las aplicaciones móviles se dividen en tres categorías básicas: nativas, basadas en la web e híbridas.

**Computación en la nube (Cloud computing):** conjunto de servicios informáticos accesibles a través de Internet. Incluye el almacenamiento de datos y la capacidad de cómputo.

**Corrección de errores:** es un concepto utilizado para la transmisión de datos digitales donde se puedan producir errores. El proceso se basa en codificar el mensaje añadiendo bits adicionales de redundancia a la información del mensaje original; la redundancia le permite al receptor de la información detectar los errores producidos en la transmisión y corregirlos sin necesidad de retransmitir la información.

**Dispositivo móvil:** término genérico para describir cualquier tipo de computadora de mano, como tabletas (*tablets*), lectores electrónicos y teléfonos inteligentes (*smartphones*).

**Google Drive:** herramienta online de trabajo colaborativo asincrónico. Esta herramienta provee diversos tipos de recursos que pueden ser creados, editados y compartidos por varios usuarios. Dentro de estos recursos se cuentan los documentos de texto, las hojas de cálculo y las presentaciones. Google Drive permite además la creación de carpetas compartidas por varios usuarios y la generación de formularios en línea para encuestas, control de asistencia, comentarios, y otros usos; al igual que el navegador Google Chrome tiene la función de crear automáticamente un código QR.

**Google Lens:** aplicación para dispositivos móviles con sistema operativo Android e iOS que permite identificar y dar información sobre los objetos que aparecen en las imágenes. Puede identificar imágenes, mostrar vínculos con información relacionada con ellas, reconocer texto, copiarlo y leerlo en voz alta.

**Ingeniería social:** en el campo de las tecnologías de la información y comunicación se define la ingeniería social como el arte de manipular a las personas mediante disfraces sociales y trucos psicológicos para que el usuario de un dispositivo informático revele información confidencial al atacante para lograr su intrusión ilegal.

**Phishing (suplantación de identidad):** es uno de los delitos cibernéticos más comunes del mundo digital y es realizado por atacantes con la finalidad de robar información confidencial. El proceso de *phishing* se realiza enviando correos electrónicos a los usuarios con un hipervínculo relacionado con un sitio web falso, que visualmente es similar a su homólogo legítimo. El usuario, al ignorar la ilegitimidad del sitio web, hace clic en el enlace y es redirigido al sitio web fraudulento que le solicita detalles de su cuenta bancaria, cambios de contraseña, información de la tarjeta de crédito, etc. <sup>(31, 33)</sup>

**QRishing (combinación entre QR y phishing):** *QRishing* es una forma de *phishing* que utiliza códigos QR como señuelos diseñados para hacer que las víctimas potenciales escaneen el código. Tienen el mismo efecto que el correo electrónico del *phishing*. Para evitar *QRishing*, los usuarios solo deben escanear códigos provenientes de fuentes seguras con un escáner confiable, y además deshabilitar cualquier tipo de acción automática por parte del lector para abrir sitios web. <sup>(31, 33)</sup>

**Tecnología:** es la aplicación del conocimiento (ciencia) y habilidades (técnica) con la finalidad de obtener una solución que satisfaga nuestras necesidades o nos ayude a resolver un problema.

**Tecnología escaneable:** es la interacción de un dispositivo móvil y una imagen de activación, como por ejemplo un código QR, que permite a los usuarios, mediante una conexión a internet, acceder, seleccionar, interactuar y compartir recursos educativos.

**Teléfono inteligente (Smartphone):** un teléfono inteligente es un teléfono móvil o celular con un sistema operativo que permite, además de hacer llamadas telefónicas, funcionar como una computadora. Posee cámara digital y dispositivo de navegación GPS; admite aplicaciones móviles y proporciona una conexión a Internet.

**URL (Uniform Resource Locator):** dirección única asignada a cada uno de los recursos disponibles de Internet. Una URL puede ser asignada a una dirección de mail, un archivo dentro de un servidor FTP, una página web, y a otros recursos. En el caso de la web, la URL permite que el navegador pueda localizar el recurso y éste pueda ser abierto y visto por el usuario.

**URL shortener (acortador de URL):** un acortador de URL es una herramienta en línea gratuita que permite transformar cualquier URL larga en otra de menor longitud, disminuyendo la cantidad de caracteres. Al hacer clic en el enlace abreviado, se redirige al usuario automáticamente al sitio web de la URL original. Los enlaces URL abreviados son particularmente útiles para ser utilizados en redes sociales como Twitter o para generar códigos QR de baja densidad modular.

## Conclusiones

La amplia difusión de los teléfonos inteligentes con cámaras ha hecho que los códigos QR ganaran una amplia popularidad y sean ampliamente usados en áreas tan diferentes como la mercadotecnia, el turismo, restaurantes, agencias de publicidad, ciencia, educación, etc. En el área de las ciencias de la salud, esta nueva tecnología le permite al educador incorporar contenidos virtuales a la información analógica o física del mundo real. Los alumnos con teléfonos celulares inteligentes tienen ahora en sus manos un puente analógico-digital que bien usado les permite acceder a todo tipo de información virtual y en muchos casos de contenido dinámico. No obstante, el empleo de esta nueva tecnología en el campo educativo requiere de mínimos conocimientos por parte de educadores y educandos para su correcto y adecuado uso. La finalidad de este capítulo fue justamente brindar el conocimiento mínimo necesario para entender su funcionalidad y estructura, conocer los principales aspectos relacionados con los distintos tipos de códigos bidimensionales, las herramientas y aplicaciones necesarias para generar y decodificar un



código QR, y los potenciales problemas de seguridad surgidos durante su utilización y qué acciones tomar para evitarlos. El empleo de esta nueva herramienta tecnológica permitirá al educador incorporar contenidos virtuales a la información analógica o física del mundo real, tanto en el aula tradicional como en los cursos virtuales.

## Bibliografía

- (1) MORLEY D, PARKER CS. *Understanding Computers: Today and Tomorrow*. 16th edition. Boston: Comprehensive Cengage Learning; 2017.
- (2) CASTRO ACUÑA N, LEGUIZAMÓN PÁEZ M, MORA LANCHEROS AL. Análisis de métodos y técnicas existentes para minimizar agujeros de seguridad al usar códigos QR. *Rev UIS Ing*. 2019;18(4):157-172. <<https://doi.org/10.18273/revuin.v18n4-2019015>>
- (3) FURHT B (Ed.). *Handbook of Augmented Reality*. 1st ed. Springer: New York; 2011. <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-0064-6>>
- (4) DENSO WAVE. Answers to your questions about the QR code. DENSO WAVE, the inventor of QR Code. <<https://www.qrcode.com/en/>>
- (5) AKTA C. *The Evolution and Emergence of QR Codes*. 1st edition. Cambridge: Scholars Publishing; 2017.
- (6) SHARMILA R, SITHIK MM. Smartphone based secure color QR code using visible light communication. *International Journal of Advanced Research in Biology Engineering Science and Technology (IJARBEST)*. 2016;2(4):314-319.
- (7) VAN HOEY J. *Beginning x64 Assembly Programming*. 1st edition. Berkeley: Apress; 2019.
- (8) INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Information technology – automatic identification and data capture techniques - QR Code bar code symbology specification. ISO/IEC 18004:2015(E). 3rd edition, 2015-02-01.
- (9) ABAS A, YUSOF Y, AHMAD FK. Expanding the data capacity of QR codes using multiple compression algorithms and base64 encode/decode. *J Telecommun Electron Comput Eng* 2017;9(2):41-47. <<https://jtec.utem.edu.my/jtec/article/view/2217>>
- (10) ZHAO P, OUYANG Y, XU M, YANG L, OUYANG Y. (Eds.) *Advanced Graphic Communications and Media Technologies*. 1st ed. Lecture Notes in Electrical

Engineering 417. Singapore: Springer; 2017.  
<<https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-3530-2>>

- (11) WANG S, YANG T, LI J, YAO B, ZHANG Y. Does a QR code must be black and white? In: 2015 International Conference on Orange Technologies (ICOT); 2015.
- (12) KARRACH L, PIVARČIOVÁ E, BOZEK P. Recognition of Perspective Distorted QR Codes with a Partially Damaged Finder Pattern in Real Scene Images. *Appl Sci*. 2020;10(21):7814. <<https://doi.org/10.3390/app10217814>>
- (13) KATO H, TAN KT, CHAI D. *Barcodes for Mobile Devices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
- (14) ABDULLAH AM, HIKMAT R, AZIZ H. Evaluating the Use of Quick Response (QR) Code at Sulaimani University Libraries. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*. 2014;4(11):62-72.
- (15) TIWARI S. An Introduction to QR Code Technology. In Proceedings of the 2016 International Conference on Information Technology (ICIT), Bhubaneswar, India, 22–24 December 2016:39-44.
- (16) KULKARNI SS, MALAGI C. Creation and Analysis of QR Code. *Bonfring International Journal of Software Engineering and Soft Computing*. 2016;6(Special Issue):86-89. <<http://dx.doi.org/10.9756/BIJSESC.8249>>
- (17) WAN S, LU Y, YAN X, LIU H, TAN L. Secret Data-Driven Carrier-Free Secret Sharing Scheme Based on Error Correction Blocks of QR Codes. *Communications in Computer and Information Science* 727. 1st ed. Singapore: Springer Nature; 2017. <[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-6385-5\\_20](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-6385-5_20)>
- (18) LIU JK, STEINFELD R (Ed.). *Information Security and Privacy: 21st Australasian Conference, ACISP 2016*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
- (19) SOON TJ. The QR Code. *The Synthesis Journal: Section three*. iTSC Information Thechnology Standard Comitee, Singapore 2008:59–78.
- (20) Error Correction Feature. <[https://www.qrcode.com/en/about/error\\_correction.html](https://www.qrcode.com/en/about/error_correction.html)>
- (21) CHOW YW, SUSILO W, YANG G, PHILLIPS J, PRANAT I, BARMAWI M. *Exploiting the Error Correction Mechanism in QR Codes for Secret Sharing*. *Information Security and Privacy*. ACISP 2016. Lecture Notes in Computer Science, vol 9722. Springer; 2016.
- (22) MEDIASCOPE Right on Target! QR Codes and Modern Marketing An examination of the marketing potential, U.S. market adoption, and functionality of QR codes. Copyright Mediascope, Inc. <<https://www.mediascopeinc.com/wp-content/uploads/2012/08/QR-Codes-and-Modern-Marketing.pdf>>

- (23) SPINELLI OM, DREIZZEN E. Códigos QR en Educación Médica - Parte 1. Un puente analógico-digital. *An Fac Cienc Méd.* 2021;54(2):111-120.
- (24) PRENSKY M. Digital Natives, Digital Immigrants Part 1. *On the Horizon.* 2001;9(5):1-6. <<https://doi.org/10.1108/10748120110424816>>
- (25) ABDUL RABU SN, HUSSIN H, BERVELL B. QR code utilization in a large classroom: Higher education students' initial perceptions. *Educ Inf Technol.* 2019;24(1):359-384. <<https://doi.org/10.1007/s10639-018-9779-2>>
- (26) CALINICI T. Nursing Apps for Education and Practice. *J Health & Med Informat* 2007;8(3). DOI:10.4172/2157-7420.1000262
- (27) KARIA CT, HUGHES A, CARR S. Uses of quick response codes in healthcare education: a scoping review. *BMC Med Educ.* 2019;19(1):456. <<https://doi.org/10.1186/s12909-019-1876-4>>
- (28) BRABAZON T, GANDY B, WINTER M. Digital Wine: How QR Codes Facilitate New Markets for Small Wine Industries (SpringerBriefs in Business). Springer; 2014th edition. <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-287-059-9>>
- (29) SPINELLI OM, DREIZZEN E, CORRONS FJ. Empleo de Códigos QR de Función Mixta en Educación Médica. XXI Congreso Argentino de Educación Médica. 22 al 24 de septiembre de 2021. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina.
- (30) KROMBOLZ K, FRÜHWIRT P, KIESEBERG P, KAPSALIS I, HUBER M, WEIPPL E. QR Code Security: A Survey of Attacks and Challenges for Usable Security. In: TRYFONAS T, ASKOXYLAKIS I (eds). *Human Aspects of Information Security, Privacy, and Trust. HAS 2014.* Lecture Notes in Computer Science, vol. 8533. Springer, Cham.; 2014.
- (31) HAWORTH J. QR code security: Best approaches to using the technology safely and securely. The Daily Swig | Cybersecurity news and views. <<https://portswigger.net/daily-swig>>
- (32) KOU IT, LIU T. Could the Adoption of Quick Response (QR) Code in Lectures Enhance University Students' Satisfaction? A Case Study of Hospitality and Tourism Programs in Macau. In: Katsoni V, Spyriadis T (eds.). *Cultural and Tourism Innovation in the Digital Era. Springer Proceedings in Business and Economics.* Springer, Cham. Springer; 1st ed. 2020.

- (33) VIDAS T, OWUSU E, WANG S, ZENG C, CRANOR LF, CHRISTIN N. QRishing: The Susceptibility of Smartphone Users to QR Code Phishing Attacks. In: Adams AA, Brenner M, Smith M (eds.). *Financial Cryptography and Data Security. FC 2013*. Lecture Notes in Computer Science, vol 7862. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.



# ¿Qué es una tesis?

**MARIANO GRILLI**

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA B Y CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

INSTITUTO DE GINECOLOGÍA (MAR DEL PLATA)

## Resumen

Hacer una tesis significa aprender a poner orden en las propias ideas y a ordenar los datos: es una especie de trabajo metódico; supone construir un «objeto» que, en principio, sirva también a los demás. Toda tesis debería contribuir a la producción de nuevo conocimiento. Este requisito, que puede parecer tremendo, en realidad no lo es tanto. Generar conocimiento no es difícil. Lo que es muy arduo es obtener resultados nuevos que sean también significativos.

## Palabras clave

Tesis; datos; aprender.

Estamos ahogándonos en un océano de información y muriéndonos de hambre de conocimiento.

JOHN NAISBITT

Comenzar definiendo la palabra *tesis* no es tarea sencilla. Diversos conceptos se vuelcan a continuación, y todos terminan apuntando a lo mismo: fomentar el crecimiento personal e intelectual de quien desarrolla la tesis, adquiriendo habilidades y cualidades para investigar, desarrollar y sintetizar el conocimiento en un determinado campo temático de interés.

Alrededor de las tesis existe un halo de misterio. Decir que se está produciendo una tesis inspira respeto, sobre todo cuando cada vez más universidades y estudiantes optan por pagar costosos cursos de «recuperación» o «especialidad» y obtener sus títulos sin pasar por el más económico y rápido proceso de tesis. Pero nada hay de mágico y misterioso en plantear un problema de investigación, revisar la literatura respecto a ese problema, proponer una solución, confrontarla y publicar sus hallazgos e implicaciones.

Esta acción académica, la de escribir una tesis, tiene todos los condimentos metodológicos de una actividad investigativa. Como se verá más adelante, de manera global, estará compuesta por una teoría sugerida que debe ser probada, un método de investigación, la realización de pruebas que afirmen o refuten esa teoría y la conclusión a que se llega con esa tesis.

Pero antes, unos párrafos sobre la historia para conocer, en primera medida, la génesis de la palabra tesis y aún así, ver que no hay uniformidad en esta.

## Etimología de la palabra tesis

En su forma original, la tesis fue una parte esencial del proceso de una exposición de la lógica entre los griegos. La tesis fue la propuesta original, que se exponía con toda su argumentación; en seguida se presentó el argumento contrario, la antítesis; y finalmente, reconciliaron ambos elementos para formar la síntesis, que no era necesariamente un resumen corto, sino una combinación de ambos argumentos. En el transcurso del tiempo, parece haber ocurrido un cambio en el énfasis, de manera que la tesis hoy es más bien la síntesis de antes; o sea, que son las conclusiones del argumento; así, la tesis es una expresión muy clara de las ideas que los tesisistas quieren compartir.

La palabra tesis proviene del latín *thesis* y significa «conclusión, que se mantiene por razonamiento»; la aplicación de esta acepción se puede aplicar a una infinidad de propuestas, aunque comúnmente el significado en la universidad es que «la tesis es la disertación escrita presentada para obtener el título de licenciatura, de maestría o de doctorado», generalmente este trabajo se presenta al concluir los estudios, pero se puede empezar en los últimos semestres.

Tesis es una palabra de origen griego (*qesis: thésis*) que significa *disposición, colocación u ordenación de elementos*. Este vocablo también hace referencia a establecimiento, institución o estructura. En términos legales se refiere a la implantación de una ley o a la imposición que se hace de una ordenanza. En el aspecto doctrinal, tiene el significado de proposición, aserto, posición ideológica o metódica, punto de vista. En materia económica, significa pago o depósito por una compra. En términos geográficos significa ubicación, situación, posición (por ejemplo, de un barco respecto a algún otro objeto). Este sustantivo griego *qesis thesis* se deriva del verbo *tíqhmi (títhemi)* que asume diversidad de significados, si

bien su origen es la reduplicación del verbo indoeuropeo *dhidhē* que quiere decir situar, colocar, poner (el tema *dh'k* indoeuropeo, tiene que ver con la idea de hacer, crear, construir).

Tesis: 'acción de poner'. Del latín *thesis* y éste del griego θέσις (*thésis*) 'acción de poner', derivado del verbo *títhemi* 'yo pongo'. En griego significaba 'acción de poner'. Lo que se ponía podía ser cualquier cosa: una piedra en un edificio, un verso en un poema. La tesis era para los griegos la acción de instituir o establecer (leyes, impuestos, premios, etc.). «En sentido más especial, tesis era la acción de “poner” una doctrina, un principio, una proposición. Como ello equivale a afirmar una doctrina, un principio, etc., se comprende la traducción, aun hoy habitual, de θέσις (*thésis*) por 'afirmación'. [...] La tesis parece estar, pues, en el mismo plano que el axioma. Sin embargo, a diferencia de éste la tesis no es un principio evidente indemostrable».<sup>(1)</sup>

## Definición de tesis

Para ir definiendo lo que es una tesis, se puede también definir lo que no es:

- No es una monografía
- No es un plan o propuesta de implementación
- No es un trabajo profesional
- No es un trabajo de investigación de largo plazo y alcance amplio
- No es un artículo científico
- No es un artículo de divulgación
- No es una guía práctica
- No es una política o estrategia de acción
- No es un caso



- No es una política, un producto, un sistema o un manual de normas
- No es un trabajo realizado con anterioridad

Pero tampoco podemos quedarnos con una idea demasiado estructurada y condensada. Tesis es todo trabajo de investigación que se presenta para optar a un grado académico, Doctor en Medicina, Doctor en Filosofía, Doctor en Biología, etc. Pueden consistir en trabajos de investigación bibliográfica o experimental, histórica o epidemiológica, etc.

***La tesis en sí misma es una oportunidad de aprendizaje personalizado.***

Usted ya debe saber que tanto la elaboración de la Tesis Doctoral como su presentación requiere la consideración de aspectos reglamentarios, estructurales y funcionales, que deben conocerse previamente y observarse durante el desarrollo de la investigación, escritura del documento y su posterior presentación y disertación ante un jurado o panel de expertos, los cuales se analizan a continuación.

Hacer una tesis significa aprender a poner orden en las propias ideas y a ordenar los datos: es una especie de trabajo metódico; supone construir un «objeto» que, en principio, sirva también a los demás.

Metodológicamente hablando, hacer una tesis significa:

- Localizar un tema concreto
- Recopilar documentos sobre dicho tema
- Poner en orden dichos documentos
- Volver a examinar el tema partiendo de cero a la luz de los documentos recogidos
- Dar una forma orgánica a todas las reflexiones precedentes

- Hacerlo de modo que quien la lea comprenda lo que se quería decir y pueda, si así lo desea, acudir a los mismos documentos para reconsiderar el tema por su cuenta

Una tesis es un informe dirigido a un problema o conjunto de problemas en un área determinada de la ciencia, donde se debe explicar lo que se conoce de él previamente, lo que se hacía para resolverlo, lo que sus resultados significan, y especialmente dónde o cómo se pueden proponer progresos, más allá del campo delimitado por el trabajo.

Como agregado y complemento de los dichos anteriores; una tesis doctoral es el resultado de un trabajo de investigación científica cuya finalidad consiste en demostrar la capacidad investigadora de su autor, así como en realizar una aportación original y sustantiva al acervo de conocimientos relativos a una materia determinada o, si se prefiere, un valor añadido al estado de la cuestión concerniente a algún aspecto particular.

El doctorado tiene por objeto la obtención de verdaderos aportes originales en un área de conocimiento, cuya universalidad debe procurar, en un marco de nivel de excelencia académica. Dichos aportes originales estarán expresados en una tesis de doctorado de carácter individual que se realizará bajo la supervisión de un director de tesis, y culmina con la evaluación por un jurado, con mayoría de miembros externos al programa donde al menos uno de éstos sea externo a la institución. Dicha tesis conduce al otorgamiento del título académico de doctor.

Otros aspectos que deben estar contenidos de forma general en la tesis son:

- Ampliación de los límites del conocimiento científico en un área específica del saber
- Demostración de conocimientos básicos sobre el tema de investigación
- Evaluación crítica sobre la bibliografía e investigaciones precedentes
- Manejo adecuado de las técnicas de investigación, o la introducción de nuevas técnicas y procedimientos
- Demostración de la adquisición de criterios novedosos suficientemente argumentados

Pero, sin duda, una razón para llevar adelante un proyecto de tesis de doctorado es la necesidad de crecimiento académico.

En la obtención de posiciones, dentro del ámbito universitario, el título de doctor adquiere trascendencia puesto que es el de mayor jerarquía que otorga la universidad. Cuando se concibe a la universidad como a la Institución que alberga el conocimiento y que es fuente de conocimiento, la adjudicación del título de *doctor de la universidad* señala que ella reconoce en esa persona a alguien que posee la mayor información en una parcela dada de ese conocimiento y que ha sido capaz de ampliarlo o modificarlo. En última instancia reconoce en el Doctor a un exponente mayor de la cultura, en tanto se entienda por cultura el atesoramiento del saber. Por ello la universidad supone que quien es doctor está en las mejores condiciones para transmitir conocimiento a las generaciones que le siguen y cumplir, de esa manera, con una de las condiciones básicas de la especie, que es la transferencia generacional del saber. Por esas razones

es que quien completa el doctorado posee más posibilidades para acceder a cargos docentes jerarquizados y a posiciones de conducción académica.

La tesis doctoral es el camino hacia el máximo grado académico otorgado por una universidad. En tanto tal, debe concebírsele como el corolario de un trabajo teórico o experimental original que demuestre la capacidad del doctorando de planificar y llevar a cabo un proyecto de investigación propio y de extraer las conclusiones pertinentes. Toda tesis debería contribuir a la producción de nuevo conocimiento. Este requisito, que puede parecer tremendo, en realidad no lo es tanto. Generar conocimiento no es difícil. Lo que es muy arduo es obtener resultados nuevos que sean también *significativos*. Pero la tesis no requiere hallazgos que revolucionen un campo de investigación. Digamos de entrada que cualquier graduado motivado puede escribir una tesis original y, lo que es muy importante, con razonables posibilidades de ser aprobada. La peor actitud para acometer la tesis es dejarse intimidar por una hiperautoexigencia destructiva. La tesis es una etapa más de una trayectoria académica y debe ser encarada con el fondo de un horizonte ideal, sí, pero de manera realista y con espíritu pragmático. Teniendo esto en cuenta y prestando atención a las sugerencias que proponemos, el trabajo de tesis puede incluso llegar a resultar una experiencia placentera.

La tesis es bastante más que un extenso trabajo de fin de carrera. Normalmente representa la culminación de un documento original desarrollado durante un periodo de tiempo no inferior a un año por lo menos. Hay investigaciones en que se utilizan datos obtenidos en otros temas previos, con objeto de comprobar la exactitud de sus conclusiones o su importancia si se aplican a un medio cultural diferente. Otras investigaciones se basan en estudios ya desarrollados con objeto de señalar nuevas directrices o depurar y detallar las conclusiones de

trabajos anteriores. En todo caso, la tesis siempre debe representar una contribución original al caudal del saber.

Una tesis trata de responder a preguntas sobre cómo ocurre determinado fenómeno, por qué ocurre determinado fenómeno, de qué modo se comportan ciertas variables o factores en un fenómeno, cómo se relacionan determinadas variables con otras, hasta qué punto una teoría sirve para explicar ciertos fenómenos o en qué medida una teoría aplicada en un lugar y momento funciona en otro lugar y momento.

Los estudios de doctorado constituyen el grado académico de mayor relevancia que se puede alcanzar, sinónimo de conocimiento profundo sobre una determinada materia.

Una tesis de doctorado es un trabajo artístico, humanístico o científico que introduce conocimiento nuevo o modifica sustancialmente el existente en un área determinada de la cultura, entendiendo por cultura al conjunto del saber, cualquiera sea su índole. Puede argumentarse que la definición dada arriba es aplicable a todo trabajo que sume una novedad. Es cierto, cualquier investigación que parta de una hipótesis y la demuestre cierta es una tesis. Sin embargo, en el ámbito universitario se considera tal al escrito que, de manera pormenorizada y, habitualmente, extensa, conceptualiza un nuevo elemento del saber. La aceptación de esto último permite que su autor exponga en un único manuscrito una idea que fue, o es, la directriz de su pensamiento y que pudo, o puede, a lo largo del tiempo que llevó, o lleva, su investigación haber producido un número de trabajos que, si bien se relacionan entre sí a partir de la idea central, mantienen su independencia en tanto que analizan distintos aspectos del mismo problema.

Dejemos de lado ciertas creencias populares. Hacer una tesis no es solo un evento de carácter administrativo con el objetivo de lograr una

promoción profesional. Pero tampoco es una actividad cuyo impacto es lograr un hecho científico. Quien toma la determinación de escribir una tesis de doctorado, debe saber que esta es una actividad educativa. El mero hecho de escribir una tesis permite el «aprendizaje» de las técnicas de escritura, con un idea central, rodeada de conceptos satélites que le brindan la coherencia necesaria para mantener un discurso claro con el correr de las páginas. Quien es capaz de escribir una tesis doctoral acredita con ello su habilidad investigadora y su capacidad de comunicar a otros lo descubierto siguiendo las pautas de quienes le han precedido y de quienes trabajan en ese mismo campo de investigación. Una tesis debe aportar algo original y novedoso, pero su primer mérito ha de radicar en la tarea rigurosa de acopio de lo que otros han dicho sobre la cuestión afrontada, en el examen detenido de sus aciertos y limitaciones. Sólo después de hecha esa tarea imprescindible, puede y debe el autor de la tesis aportar algo nuevo.

Pero de todas maneras, aunque el tesista pueda comprobar que está listo para ser un investigador, una tesis no es todavía el trabajo profesional de un investigador; que, si bien debe de cumplir con los estándares de rigor y calidad de un trabajo de este tipo, tiene la salvedad de que será realizado por una persona con tiempo y recursos limitados.

Por lo tanto, se debe considerar una tesis como un trabajo serio y bien meditado que sirve como conclusión a varios años de estudios, demostrando las aptitudes del aspirante en el campo de la investigación y dándole oportunidad a éste para realizar por sí solo una indagación significativa.

Si usted es capaz de escribir una tesis para su doctorado, acreditará con creces su destreza en la investigación y su capacidad para transmitir con

elocuencia a sus pares la conclusión a la que ha llegado, aunque sienta que no está para el Nobel.

Una tesis debe aportar algo original y novedoso, pero su primer mérito ha de radicar en la tarea rigurosa de acopio de lo que otros han dicho sobre la cuestión afrontada, en el examen detenido de sus aciertos y limitaciones. Sólo después de hecha esa tarea imprescindible, puede y debe el autor de la tesis aportar algo nuevo que signifique un adelanto en la ciencia o un avance en el conocimiento de la realidad que constituya su campo.

Como usted verá más adelante, los tipos de tesis que se pueden elaborar son unos cuantos, pero sí tiene que saber que en su tesis usted demostrará que ha identificado un problema que valió la pena investigarlo o ha enunciado una pregunta que no se había podido responder, y que al final, usted lo ha resuelto y lo está comunicando.

En todo formulario o requisito para acceder a los lineamientos para escribir una tesis, se nombra y se destaca la palabra «original». Para aclarar este concepto, se establecen nueve modos en que puede lograrse la originalidad en el trabajo, los cuales se enumeran a continuación:

- 1.** Llevar a cabo un trabajo empírico que no se haya realizado antes.
- 2.** Hacer una síntesis que no se haya hecho antes.
- 3.** Utilizar material ya conocido pero con una interpretación nueva.
- 4.** Probar algo en el país de origen que previamente solo se haya llevado a cabo en el extranjero.
- 5.** Tomar una técnica concreta y aplicarla a un área nueva.
- 6.** Aportar una evidencia nueva que tenga influencia en un problema viejo.
- 7.** Ser interdisciplinar y utilizar metodologías diferentes.

8. Fijarse en áreas en la que la gente de la disciplina no se haya fijado antes.
9. Contribuir al conocimiento de una manera que no se haya hecho antes.

A esta altura estamos en condiciones de resaltar, sin dudas, que una tesis doctoral constituye la culminación de un proyecto de investigación. Pero es necesario presentar sus resultados a la comunidad académica en virtud del principio fundamental de contribuir al desarrollo científico dando a conocer sus resultados y conclusiones.

El propósito de la tesis es que usted adquiera y desarrolle las habilidades necesarias para generar y en su caso aplicar nuevos conocimientos dentro de sus disciplinas básicas. Estos conocimientos, además, deben ser transmitidos a la comunidad científica, pues otro de los propósitos de la tesis es el de desarrollar las habilidades para comunicar, tanto de manera oral como escrita, los resultados de las investigaciones.

## Comentario final

Como todas las definiciones de tesis ya leídas son complementarias entre sí, es preciso rescatar dos consideraciones generales de una tesis.

Quien hace una tesis con el fin de obtener su título de doctor, hará un esfuerzo por lograr un trabajo de investigación coherente, original y con espíritu crítico en un tema determinado y que, de seguro, contribuirá al avance del conocimiento en esa área.



Como todo trabajo de investigación, el doctorando deberá utilizar una metodología adecuada para responder al problema planteado, y así llegar a resultados y conclusiones con validez científica.

Entonces: *una tesis doctoral es una investigación científica original llevada a cabo con la mirada atenta de un director, plasmada en un escrito donde se describe y explica la metodología, resultados y conclusiones sobre el tema elegido y que se presenta para defenderla en una universidad para el grado de doctor.* La originalidad se impone, pero la experiencia que se obtiene durante la realización de una tesis y su posterior defensa es incomparable y marcará un hito en quien la ejecute.

## Material de lectura

ANGARITA JL, MATEO MC. El reto de acometer un Doctorado: Modelos de Doctorado y Tesis Doctoral. *Orbis.* 2011;20(7):149-177.  
<<http://www.redalyc.org/pdf/709/70922149006.pdf>>

BAZERQUE PM, TESSLER J. *Métodos y Técnicas de la Investigación Clínica.* Buenos Aires: Editorial Toray; 1982; 1ª edición.

CHECCHIA B. El valor de una tesis. <<http://catedranaranja.com.ar/wp/wp-content/uploads/Imp.-El-Valor-de-la-Tesis-.pdf>>

CHINNECK JW. Cómo organizar su tesis.  
<<http://www.sce.carleton.ca/faculty/chinneck/thesis/LASpanish.html>>

COLÓN N, PORTER L. La organización de la propuesta de investigación para una tesis.  
<<http://academia.uat.edu.mx/pariente/Tesis/porter.pdf>>

GARCÍA RILLO A, PINAL GONZÁLEZ FM, ARRIZABALAGA AMARELO R, ARCEO GUZMÁN ME. Guía ejecutiva para la elaboración de protocolos de tesis y tesis.  
<[https://www.researchgate.net/publication/307930281\\_Guia\\_ejecutiva\\_para\\_la\\_elaboracion\\_de\\_protocolos\\_de\\_tesis\\_y\\_tesis](https://www.researchgate.net/publication/307930281_Guia_ejecutiva_para_la_elaboracion_de_protocolos_de_tesis_y_tesis)>

- GIMENEZ A, GOMEZ P, GRAMAJO MD. Metodología del trabajo intelectual.  
<<http://metodologiadeltrabajointelectual2009.blogspot.com/2009/05/tesis-etimologia-de-la-palabra-tesis-la.html>>
- GONZALO Y GONZÁLEZ L. ¿Qué es, cómo se hace una tesis doctoral?  
<<https://es.slideshare.net/lorenzojaureguita/que-es-como-se-hace-una-tesis-doctoral>>
- HERNÁNDEZ MELÉNDREZ E. Cómo escribir una tesis.  
<[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/como\\_escribir\\_una\\_tesis.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/como_escribir_una_tesis.pdf)>
- HUERTA WONG JE. Diez mitos acerca de la producción de una tesis.  
<[https://www.academia.edu/6887854/Diez\\_mitos\\_acerca\\_de\\_la\\_producci%C3%B3n\\_de\\_una\\_tesis](https://www.academia.edu/6887854/Diez_mitos_acerca_de_la_producci%C3%B3n_de_una_tesis)>
- MAYORAL L. Cuestiones fundamentales en la confección de tesis en programas del tipo Master en Administración.  
<[https://www.researchgate.net/publication/228675978\\_1-CUESTIONES\\_FUNDAMENTALES\\_EN\\_LA\\_CONFECCION\\_DE\\_TESIS\\_EN\\_PROGRAMAS\\_DEL\\_TIPO\\_MASTER\\_EN\\_ADMINISTRACION](https://www.researchgate.net/publication/228675978_1-CUESTIONES_FUNDAMENTALES_EN_LA_CONFECCION_DE_TESIS_EN_PROGRAMAS_DEL_TIPO_MASTER_EN_ADMINISTRACION)>
- MUÑOZ RAZO C. Cómo elaborar y asesorar una investigación de tesis.  
<<https://profmariajosesiezar.files.wordpress.com/2013/01/como-elaborar-una-y-asesorar-una-investigacion-de-tesis.pdf>>
- PINTO AV. Qué no debe faltar nunca en una tesis. En Rogovsky C. (comp.). *Versión final.doc*. La Plata: EDULP; 2016.  
<<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/56491>>
- RODRÍGUEZ ML. ¿Qué es una tesis?  
<<https://guiadetesis.wordpress.com/2012/03/16/que-es-una-tesis/>>
- ROSSI JPF, ASUA MJC. De cómo escribir una tesis doctoral y no morir en el intento: la redacción de una tesis doctoral en ciencias experimentales.  
<<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/18240>>
- SABINO C. Cómo hacer una tesis.  
<[http://www.catedranaranja.com.ar/taller5/notas\\_T5/Como\\_hacer\\_una%20tesis-Sabino.pdf](http://www.catedranaranja.com.ar/taller5/notas_T5/Como_hacer_una%20tesis-Sabino.pdf)>
- SICA REP. ¿Qué es un trabajo de tesis doctorado?  
<<https://www.yumpu.com/es/document/view/14584866/que-es-la-tesis-doctoral-cicimar>>

STECHEP P. Bernardo Houssay y la difusión de conocimiento científico en la Argentina (1930-1960). *Panace@*. 2016;XVII(44). <[https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n44\\_tribuna-PvonStecher.pdf](https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n44_tribuna-PvonStecher.pdf)>

TORREGOSA M. Cómo se hace una tesis doctoral. <<https://www.unav.es/gep/Metodologia/TesisDoctoral.html>>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS. Reglamento para la elaboración de tesis. <<https://docplayer.es/17663233-Reglamento-para-la-elaboracion-de-tesis-unidad-academica-de-trabajo-social-y-ciencias-para-el-desarrollo-humano.html>>

WOLFE J. ¿Cómo escribir una tesis de grado? <[https://www.academia.edu/22724532/\\_C%C3%B3mo\\_escribir\\_una\\_tesis\\_de\\_grado](https://www.academia.edu/22724532/_C%C3%B3mo_escribir_una_tesis_de_grado)>

WYNARCZYK H. El trabajo de tesis. <<http://www.cyta.com.ar/biblioteca/bddoc/bdlibros/eltrabajodetesis/acrobat/eltrabajodetesis.pdf>>

## Bibliografía

- (1) FERRATER MORA J. *Diccionario de filosofía*. Buenos Aires: Sudamericana; 1969, t. II, p. 781.





# III. GINECOLOGÍA

---

# Eje hipotálamo-hipófisis-ovario

**HUGO E. SCAGLIA<sup>†</sup>**

INSTITUTO DE ANÁLISIS BIOQUÍMICOS DE ENDOCRINOLOGÍA (IABE)

## Resumen

La integración hormonal que expresa el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico tiene impacto desde el origen de la vida a lo largo de los diferentes ciclos vitales de la mujer: niñez, menarca, adolescencia, madurez sexual, climaterio y senescencia. Progresivamente se producen cambios fisiológicos y ante noxas diferentes (funcionales u orgánicas) expresa la acción no sólo de los esteroides sino de distintas expresiones, como hormonas liberadoras, factores de transcripción, hormonas estimulantes e inhibidoras, entre otros. A través de estos procesos bioquímicos la Endocrinología Ginecológica y la Medicina Reproductiva han logrado avances diagnósticos y terapéuticos notablemente sorprendentes. Este capítulo plantea, en forma ordenada y precisa, la acción del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con sus respectivos mecanismos de acción.

## Palabras clave

Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico; hormonas; mecanismos de acción.

## Introducción

La integración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario involucra una acción regulada cronológicamente entre el sistema nervioso central produciendo GnRH, el gonadotropo, que, respondiendo a la hormona hipotalámica secreta LH y FSH, que actúan sobre los ovarios y producen esteroides y diversas proteínas, las cuales, por un lado, actúan en sus órganos blanco para ejercer su acción biológica y, por otro, a nivel central por un mecanismo de retroalimentación neurohipofisario positivo o negativo, según el medio hormonal, fenómeno que mantiene el equilibrio homeostático del sistema.<sup>(1)</sup> El fenómeno de retroalimentación positivo o negativo será desarrollado en el ciclo menstrual. Este sistema es influenciado por el medio ambiente y el estrés, influyendo sobre la secreción de neurotransmisores activando o inhibiéndolo. La FIGURA 1 muestra un esquema del proceso descrito.

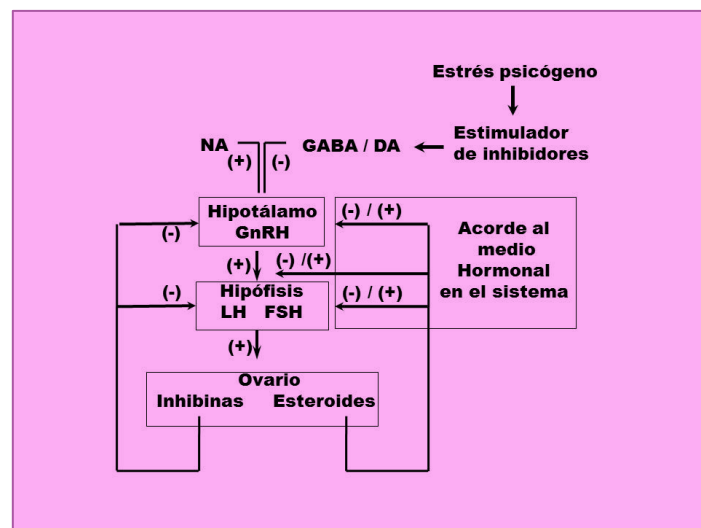


FIGURA 1. ESQUEMA DE LA INTEGRACIÓN DEL EJE DESDE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MEDIO AMBIENTE-ESTRÉS, ESTIMULACIÓN O INHIBICIÓN POR NEUROTRANSMISORES) DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO.

ESTOS EVENTOS PRODUCEN A NIVEL GONADAL ESTEROIDES Y PROTEÍNAS QUE, POR MECANISMO DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA O NEGATIVA, SEGÚN EL MEDIO HORMONAL, REGULAN LA SECRECIÓN NEUROENDOCRINA DE GONADOTROFINAS ESTABLECIENDO UN EQUILIBRIO HOMEOSTÁTICO

## Desarrollo de los folículos ováricos

Los folículos ováricos son las unidades básicas de la biología reproductiva femenina. Consisten de una **célula gamética** (el ovocito), rodeada de células diploides denominadas granulosa, y por fuera se encuentran las células de la teca. Durante su desarrollo, esta unidad biológica llamada *folículo*, genera una estructura, el *antro*, que se produce por la acumulación de líquido en su interior.

La **FIGURA 2** muestra un esquema del desarrollo folicular desde el nacimiento hasta la pubertad, en la edad reproductiva, y finalmente el agotamiento del aparato folicular en la menopausia.

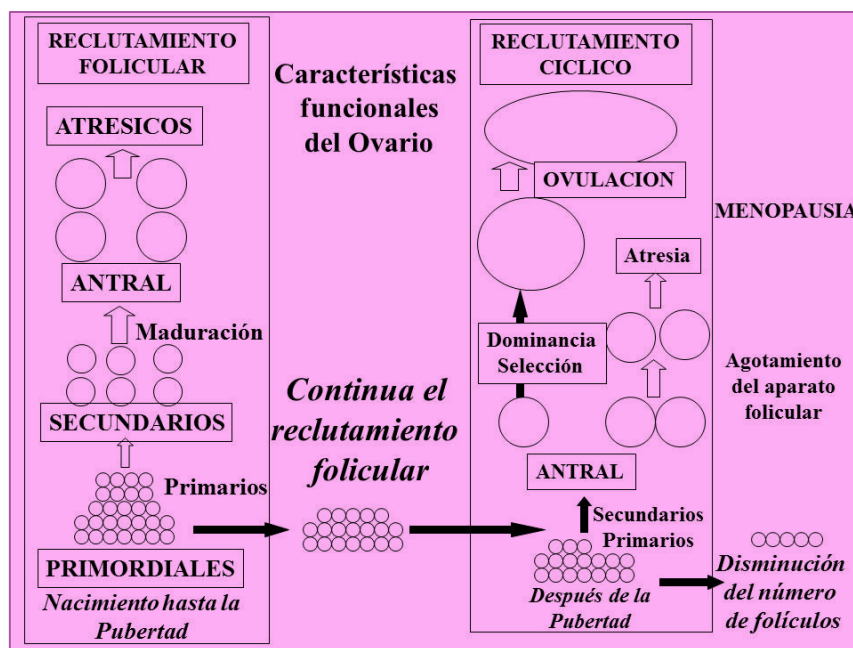


FIGURA 2. DESARROLLO DE LOS FOLÍCULOS PRIMORDIALES PRIMARIOS A SECUNDARIOS QUE MADURAN PERO NO OVULAN, YENDO A LA ATRESIA DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA PUBERTAD (IZQUIERDA DE LA FIGURA).

CONTINÚA EL RECLUTAMIENTO Y EN LA PUBERTAD SE PRODUCE LA SELECCIÓN Y DOMINANCIA DE UN FOLÍCULO QUE PODRÍA SER FERTILIZADO. EL RESTO DE LOS FOLÍCULOS VAN A LA ATRESIA (PARTE MEDIA DE LA FIGURA). ESTE PROCESO CONTINÚA HASTA EL AGOTAMIENTO FOLICULAR, PRODUCIENDO LA MENOPAUSIA



El número de folículos ováricos es fundamental para determinar la edad de la menopausia. El número de células foliculares está determinado antes del nacimiento, cuando los ovocitos en la mitad de la gestación, tienen hasta un máximo de 6-7 millones. Hacia finales de la gestación, todos los ovocitos presentes en el ovario fetal, están detenidos en profase I de la meiosis (primer reposo meiótico) y formando parte del folículo primordial. Al momento del nacimiento, la población de folículos primordiales presentes en ambos ovarios es alrededor de 2 millones, los que constituyen el potencial reproductivo de la mujer.

Posteriormente, los ovocitos se pierden rápidamente debido a la apoptosis, dando lugar a una población de 700.000 al nacer y 300.000 en la pubertad. Con la continuidad de la apoptosis, a medida que se van perdiendo los ovocitos a lo largo de 400-500 ciclos de reclutamiento folicular durante una vida reproductiva normal (a veces participan varios folículos por ciclo), al llegar a la mediana edad se produce el agotamiento final de estas células y sobreviene la menopausia.<sup>(2)</sup>

La menarca y la continuidad fértil dependen entre otros factores de que el tejido adiposo distendido, constituido por el aumento de la masa de adipocitos, produzca leptina. Se necesita doce kilogramos de grasa para que produzca la energía necesaria que, en conjunción con la leptina, aumente la pulsatilidad de GnRH y paralelamente la de LH y FSH. Se activa la función gonadal y el desarrollo puberal, se inician los ciclos menstruales ovulatorios y la fertilidad. La disminución cuantitativa de la grasa produce amenorrea hipotalámica. La producción de andrógenos ováricos inducen en los adipocitos la producción de estradiol (E2). La **FIGURA 3** muestra un esquema de este proceso.

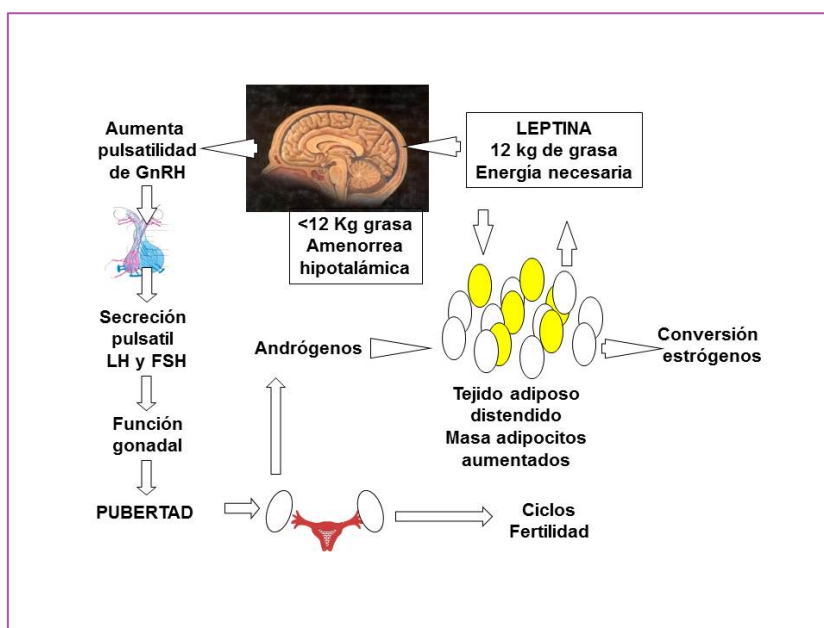


FIGURA 3. MECANISMO DEPENDIENTE DE LA GRASA CORPORAL PARA EL INICIO DE LA MENARCA Y EL MANTENIMIENTO DEL CICLO MENSTRUAL REPRODUCTIVO (ADAPTADO DE LA CONFERENCIA DEL DR. ARTURO ROLLA: «ADIPOCITO. PECADO O NECESIDAD», EN EL CONGRESO SAEM 2007)

## Desarrollo del aparato folicular a lo largo de la vida

En la fase prepuberal, comienza la formación de los folículos primordiales, que presentan el ovocito rodeado de una monocapa celular, constituida en lo general por 4 a 8 células de la granulosa de forma fusiforme (alargadas). Estos folículos se forman a partir de la octava semana de gestación y miden 25  $\mu\text{m}$  de diámetro aproximadamente. Aún no presentan receptores para la hormona, lo que significa que todavía no han sido reclutados para iniciar el desarrollo folicular.

A la semana 20-24 de gestación, las células fusiformes de algunos folículos primordiales se transforman en células granulosas cuboides, formándose el *folículo primario unilaminar*.

Estos folículos constan de una monocapa celular que rodea al ovocito, pero cuyas células de la granulosa tienen forma cuboides. Estas células granulosas se dividen, formando varias capas alrededor del oocito y el

complejo se convierte en un folículo secundario o *folículo primario multilaminar*.

Los folículos secundarios tienen más de una capa de células de granulosa, y sobre estas se observan células de la teca (de forma alargada). Las células granulosas segregan mucopolisacáridos que forman un halo protector alrededor del oocito, la zona o membrana pelúcida. Este folículo, el folículo antral, crece hasta alcanzar un diámetro de unas 150  $\mu\text{m}$  y presenta una cavidad entre las células granulosas, llena de líquido folicular (rico en lípidos y algunas proteínas). Esta estructura, llamada antró, terminará rodeando completamente al ovocito hasta la ovulación.

Los folículos maduros o **folículos de Graaf** son de tipo antral, de gran tamaño en comparación a los otros tipos de folículos, y tienen varias capas de células de la granulosa.

Se forman de la siguiente manera: las prolongaciones citoplasmáticas de las células granulosas continúan penetrando en la zona pelúcida y proporcionan nutrientes y señales hormonales a los ovocitos primarios en maduración. Este paso es dependiente de FSH que, además de inducir la proliferación de las células de la granulosa, incrementa su número de receptores, potenciando su propio efecto. Además, la LH induce la diferenciación de las células tecales que rodean al folículo. El oocito ahora se desplaza hacia una posición excéntrica y se rodea de una capa llamada *cumulus oophorus* o disco prolífero de dos o tres células de grosor. Al final de esta fase el complejo folículo preovulatorio o de Graaf alcanza un diámetro medio de 2 a 5 mm (**FIGURA 4**). Son estos folículos los que llegan a la etapa de la ovulación.<sup>(3-6)</sup>

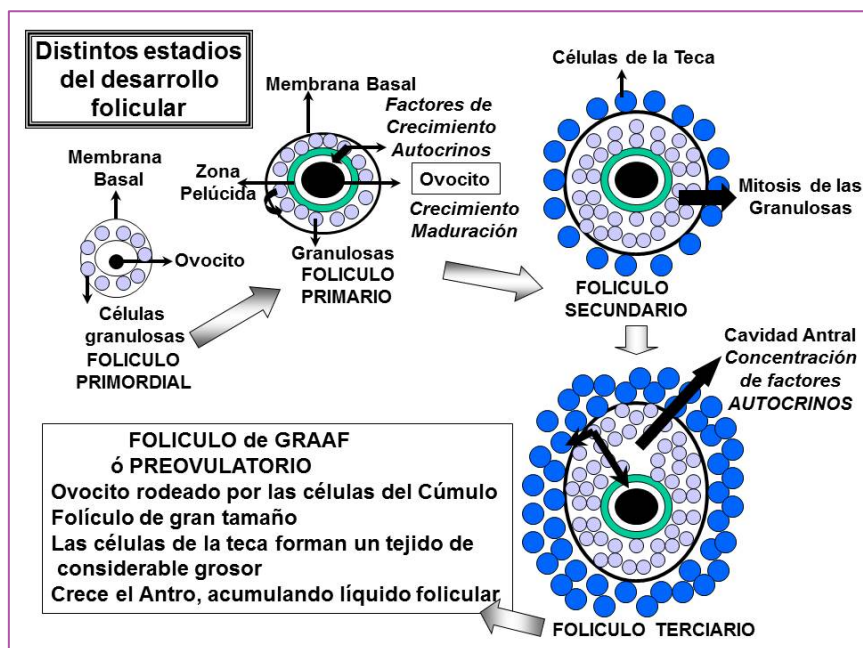


FIGURA 4. DISTINTOS ESTADIOS DEL DESARROLLO FOLICULAR. A LA IZQUIERDA SE MUESTRA UN ESQUEMA DEL FOLÍCULO PRIMORDIAL QUE POR DISTINTOS FACTORES DE CRECIMIENTO DE ACCIÓN AUTOCRINA SE TRANSFORMA EN PRIMARIO. EL FOLÍCULO PRIMARIO ESQUEMATIZADO EN EL CENTRO DE LA FIGURA NO TIENE CÉLULAS DE LA TECA, PERO TUVO UN CRECIMIENTO IMPORTANTE DEL OVOCITO. ESTE FOLÍCULO PRIMARIO SE TRANSFORMA EN SECUNDARIO, ARRIBA A LA DERECHA DE LA FIGURA, EN EL CUAL SE PRODUJO UN INCREMENTO DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA APARICIÓN DE CÉLULAS DE LA TECA. LA EVOLUCIÓN DE ESTE FOLÍCULO SE TRANSFORMA EN TERCARIO, ABAJO A LA DERECHA DE LA FIGURA, EN EL CUAL SE MANIFIESTA UN INCREMENTO DE LA TECA Y LA GRANULOSA, ESTAS CÉLULAS FORMAN UNA CAVIDAD ANTRAL DONDE SE CONCENTRAN FACTORES DE ACCIÓN AUTOCRINOS. POR ESTOS FACTORES SE COMPLETA LA MADURACIÓN FORMÁNDOSE EN FOLÍCULO DE GRAAF O PREOVULATORIO

El proceso de foliculogénesis es el resultado de la interacción entre todos los componentes celulares que constituyen el folículo, además intervienen una multitud de factores producidos ya sea por el ovocito, las células de la granulosa o las de la teca, los cuales actúan en la diferenciación folicular por efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos. Se enumeran entre otros aquellos reconocidos por su origen y el posible mecanismo de acción:

- 1. Células somáticas:** receptor c-Kit. Actúa en la migración de las células germinales. La proteína CD117 es una glicoproteína

transmembrana que forma parte de receptor celular c-KIT. Proteína que se encuentra en la superficie de muchos tipos diferentes de células.

**2. Endodermo extra embrionario:** las proteínas BMP4 y 8b y la conexina 43. Actúan en la generación de células germinales.

**a)** Las BMPs (siglas en inglés de *Bone Morphologic Protein*) en este proceso la 4 y 8b, son proteínas morfológicas del hueso; son miembros de la súper familia de los TGT- $\beta$  ampliamente distribuidas en el cuerpo, cuyas acciones biológicas se desarrollan durante la vida pre y post-natal. Además de su acción en el desarrollo folicular, están involucradas en el desarrollo óseo.

**b)** La conexina 43 participa en los eventos biológicos relacionados con el control del crecimiento y diferenciación celular, la muerte celular programada y la sincronización de funciones celulares.

**3. Ovocitos:** Fig  $\alpha$ , GDF 9 y FGF $\beta$ .

**a)** Fig  $\alpha$ : codifica la zona pelúcida.

**b)** GDF 9: participa en la diferenciación de las células de la granulosa, proceso conjunto con la acción de las BMPs. La GDF9 es una proteína codificada por el gen GDF9. Se expresa en el ovocito y participa en su función y crecimiento, requerido para la foliculogénesis.

**c)** FGF $\beta$ : produce estimulación de mitosis y diferenciación de las células de la granulosa.

**4. Insulina:** de origen endocrino. Participa en la transición del folículo primordial a primario.

## 5. Células de la granulosa: HAM, activina, AhR, CTGF.

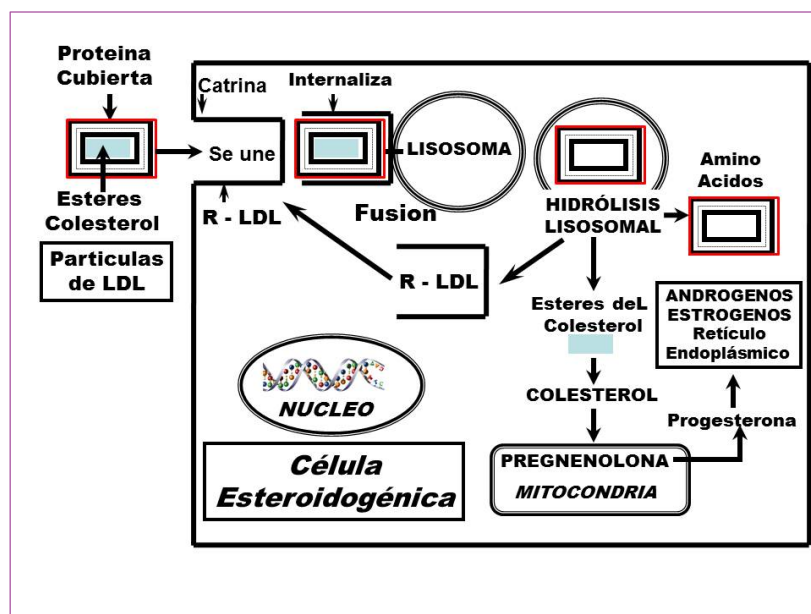
- a) Hormona anti-mulleriana: actúa en la inhibición del desarrollo de los folículos primordiales.
- b) Activinas: proliferación celular y estimulación de la esteroidogénesis.
- c) AhR: participa en la regulación del tamaño del ovocito. El receptor de hidrocarburos de arilo también conocido como AhR o AHR o ahr o ahR, es una **proteína** que en los humanos está codificada por el **gen** AHR. El receptor de hidrocarburos de arilo es un **factor de transcripción** que regula la expresión génica, es un miembro de la familia de **factores básicos de transcripción de hélice-bucle-hélice**.
- d) CTGH (siglas en inglés: *Connective Tissue Growth Factor*). Actúa en el reclutamiento de la teca. Además de las células de la granulosa se expresa en varias formas de otros tejidos fibrosos.

**6. Células de la teca:** KGF. El KGF (siglas en inglés: *Keratinocyte Growth Factor*), conjuntamente con el BMP7 y el EGF (*Epidermal Growth Factor*), son factores secretados por las células de la teca, desempeñan un papel relevante en la proliferación y crecimiento folicular.

## Mecanismo de esteroidogénesis

La biosíntesis de esteroides se realiza a partir del colesterol biosintetizado *de novo* a partir del lípidos de baja densidad (LDL).

Las LDL entran a las células por un proceso de **endocitosis mediada por receptores** específicos para estas lipoproteínas. El receptor de LDL es una glicoproteína transmembrana que se une de manera específica a apoB-100 y **apoE**. La catrina introduce el complejo LDL-R-LDL dentro de la célula, se une en el lisosoma, en el cual se realiza la hidrólisis lisosomal, produciendo los siguientes eventos: liberar los aminoácidos y el R-LDL, este recircula a la membrana y finalmente una lipasa libera el colesterol a partir de los ésteres de colesterol que migra a la mitocondria para la biosíntesis de pregnenolona. Este proceso, mediado por la acción de la StAR (*steroidogenic acute regulatory* o proteína reguladora en agudo de la esteroidogénesis), es considerado como un paso limitante y da lugar a la conversión del colesterol en pregnenolona, catalizada por la CYP11A1-P450scc. A partir de este precursor se produce la formación de andrógenos y estrógenos.<sup>(5)</sup> La **FIGURA 5** muestra un esquema de este proceso.



**FIGURA 5. FORMACIÓN DE ESTEROIDES A PARTIR DE PARTÍCULAS DE LDL FORMADAS POR ÉSTERES DE COLESTEROL CUBIERTO DE PROTEÍNAS. ESTAS PARTÍCULAS SE UNEN AL RECEPTOR DE LDL (R-LDL), LA CATRINA INTERNALIZA EL COMPLEJO QUE SE FUSIONA AL LISOSOMA DONDE POR HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA SEPARA LAS PROTEÍNAS DE COBERTURA, EL R-LDL QUE VUELVE A LA MEMBRANA Y LOS ÉSTERES DEL**

COLESTEROL QUE POR HIDRÓLISIS ENZIMÁTICAS PRODUCEN COLESTEROL LIBRE QUE EN LA MITOCONDRIA SE  
CONVIERTE A PREGNENOLONA Y EN EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO EN ESTEROIDES SEXUALES

El mecanismo descrito está inducido por la acción de la LH y FSH mediado por sus receptores que se encuentran en las células de la granulosa y de la teca, dependiendo del estadio del ciclo menstrual. La **FIGURA 6** muestra un esquema de la acción de LH que al unirse con su receptor activa la proteína G, liberando la subunidad  $\alpha$  que por medio de la adenil ciclasa transforma el ATP en el segundo mensajero intracelular, el AMP cíclico, se une a la proteína quinasa A (PKA) y produce dos efectos: 1) activa la colesterol-éster-hidroxilasa que libera el colesterol libre de los ésteres del colesterol y 2) inicia una reacción de fosforilación induciendo la biosíntesis de proteínas que transportan el colesterol a la membrana interna de la mitocondria. En esta organela el colesterol produce pregnenolona, que en el retículo endoplásmico se transforma en esteroides.

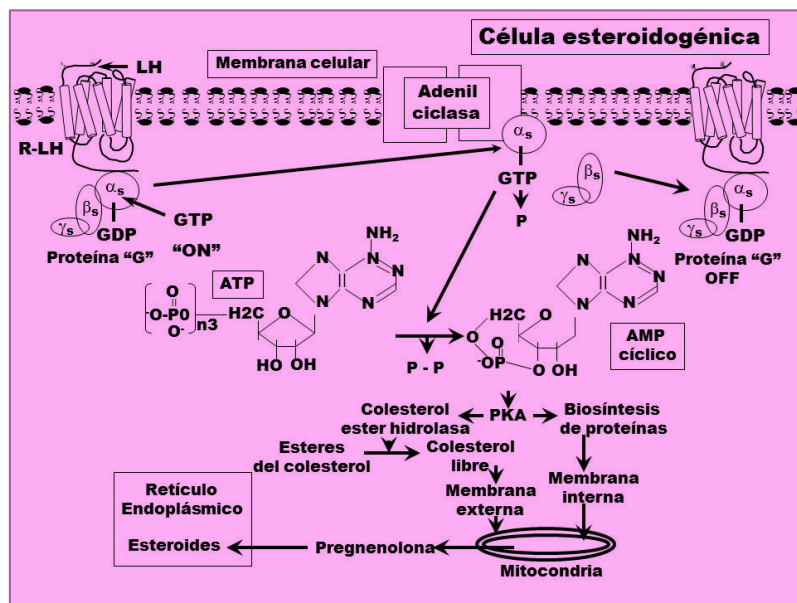


FIGURA 6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LH EN UNA CÉLULA ESTEROIDOGÉNICA



## Ciclo menstrual

El *ciclo menstrual* o ciclo sexual femenino normal es el proceso que prepara al **útero** para el embarazo, mediante el desarrollo de los gametos femeninos y una serie de cambios hormonales fisiológicos que inducen los mecanismos de ovulación.

Normalmente presenta tres fases: la *pre-ovulatoria* o *fase folicular*, la *ovulatoria* y la *post-ovulatoria* o *fase lútea*.

La fase folicular presenta tres etapas: reclutamiento folicular, selección y dominancia, y folículo pre-ovulatorio.

### Reclutamiento folicular

Para la esteroidogénesis en el ovario se necesita una relación estrecha entre las células de la teca y las de las células de la granulosa. Las células de la granulosa producen dos de los esteroides sexuales más importantes: estradiol y progesterona. A pesar de que las células de la granulosa son capaces de producir progesterona de manera independiente, en la etapa del reclutamiento la biosíntesis de estrógenos requiere de la cooperación entre las células de la granulosa y las de la teca. La participación de estos dos tipos celulares y de las gonadotrofinas FSH y LH en la biosíntesis de estrógenos en el ovario, sostiene la teoría llamada *dos células-dos gonadotrofinas*.<sup>(6)</sup>

Los folículos reclutados presentan el R-LH en las células de la teca y el R-FSH en las granulosas. Ambas células están separadas por una membrana. La esteroidogénesis, como expresáramos en párrafos previos, se produce a través de los LDL que se unen en las células de la teca a su R-LDL; esto es específico en la teca en este estadio porque las LDL no pueden pasar la membrana. El proceso de esteroidogénesis se realiza por la acción de la LH mediada por su R-LH a través de las LDL por las vías

metabólicas descritas previamente, produciendo androstenodiona (A4) y testosterona (TT). La FSH actúa en la granulosa mediada por su R-FSH induciendo la síntesis de su propio receptor, de la aromatasa y de Inhibinas. La TT y su precursor A4 pasan a través de la membrana y por acción de la aromatasa se convierten en estradiol (E2). El E2 induce la mitosis de las células de la granulosa y de la teca. La FIGURA 7 muestra un esquema de este proceso.

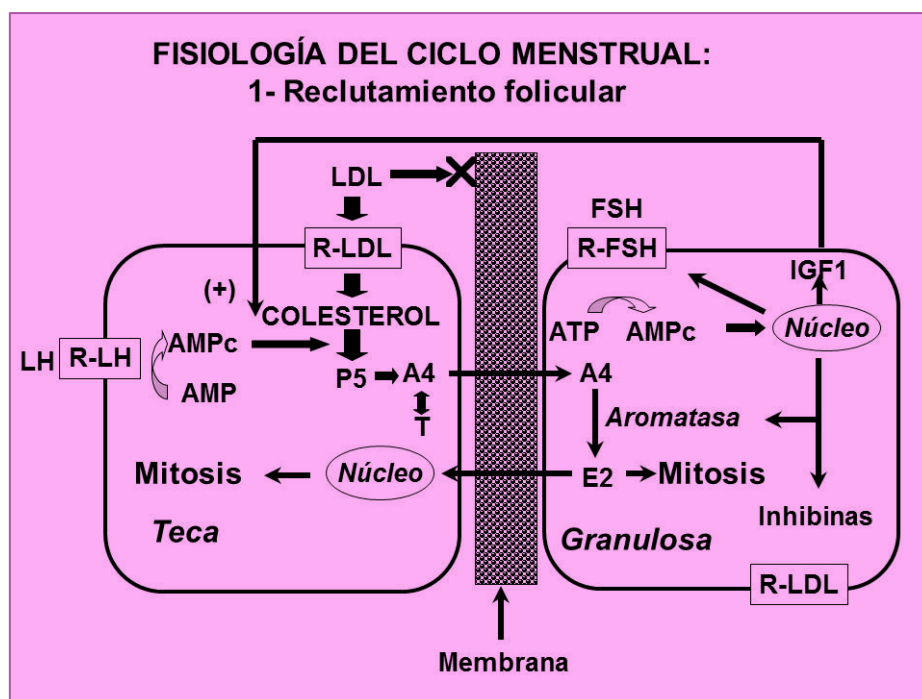


FIGURA 7. ACCIÓN HORMONAL EN LOS FOLÍCULOS RECLUTADOS EN LA FASE INICIAL DEL CICLO MENSTRUAL. LA CÉLULA DE LA TECA PRESENTA RECEPTORES PARA LH (R-LH) MIENTRAS QUE LA GRANULOSA PARA FSH (R-FSH). AMBAS CÉLULAS TIENEN RECEPTORES PARA LDL (R-LDL). LA LDL MEDIADA POR SU R-LDL SOLO EN LA TECA, DEBIDO A QUE NO PUEDE PASAR LA MEMBRANA PRODUCE COLESTEROL. LA LH MEDIADA POR EL R-LH ACTIVA EL AMPc Y TRANSFORMA EL COLESTEROL EN PREGNENOLONA (P5) Y POR DISTINTAS REACCIONES ENZIMÁTICAS SE FORMA ANDROSTENODIONA (A4) Y TESTOSTERONA (T). EN LA CÉLULA DE LA GRANULOSA LA FSH MEDIADA POR SU R-FSH INDUCE SU PROPIO R-FSH, AROMATASAS E INHIBINAS. LA A4 Y T PASAN A TRAVÉS DE LA MEMBRANA A LA GRANULOSA Y POR LA ACCIÓN DE LA AROMATASA SE TRANSFORMAN EN ESTRADIOL (E2). EL E2 ACTIVA LA MITOSIS CELULAR EN AMBAS CÉLULAS DEL FOLÍCULO

El término *reclutamiento* se ha utilizado para distinguir dos procesos importantes en el desarrollo folicular relacionados con el destino de cada folículo. Los folículos primordiales inactivos o latentes permanecen reclutados hasta que inician su crecimiento de manera continua, y por otra parte, una vez que se incrementa la secreción de FSH en cada ciclo reproductivo se recluta una cohorte de folículos antrales. Durante el reclutamiento inicial se desconocen los factores intraováricos o factores externos que estimulan a algunos folículos para iniciar el crecimiento, mientras que otros folículos permanecen latentes por meses o años. Sin embargo, este proceso de latencia pudiera estar relacionado con la liberación de un estímulo inhibitorio de origen local o sistémico que mantenga a los folículos en latencia.<sup>(7)</sup>

### **Selección y dominancia**

Elucidar los mecanismos reguladores del desarrollo folicular es difícil porque el ovario tiene una estructura complicada y los folículos primordiales tardan mucho tiempo en convertirse en folículos de Graaf. Por lo tanto, no es posible observar el desarrollo folicular temprano mediante procedimientos convencionales, por ejemplo la ecografía. Generalmente, el tamaño folicular se considera un parámetro importante para la selección de un folículo inactivo; sin embargo, el mecanismo de selección no se ha definido completamente. Existen dos mecanismos posibles:

- la sensibilidad a la FSH selecciona el folículo;
- los folículos más grandes inhiben el desarrollo de otros folículos por un factor desconocido.

La **FIGURA 8** muestra un esquema posible de la mayor sensibilidad a la FSH en el folículo dominante. Existen evidencias de que el folículo que será el dominante tiene un número mayor de R-FSH que el resto de los

folículos reclutados. La población de R-LH son similares en la teca de todos los folículos. La producción de andrógenos es normal en el folículo dominante que por su aromatización induce mayor número de R-FSH e incrementa la mitosis celular. En la teca los andrógenos no se aromatizan en la granulosa debido a que la disminuida acción de FSH no produce aromatasa. Por esta razón los andrógenos se acumulan en la teca, activan la 5 $\alpha$ -reductasa, se transforman en dihidrotestosterona que participa en la atresia de esos folículos.

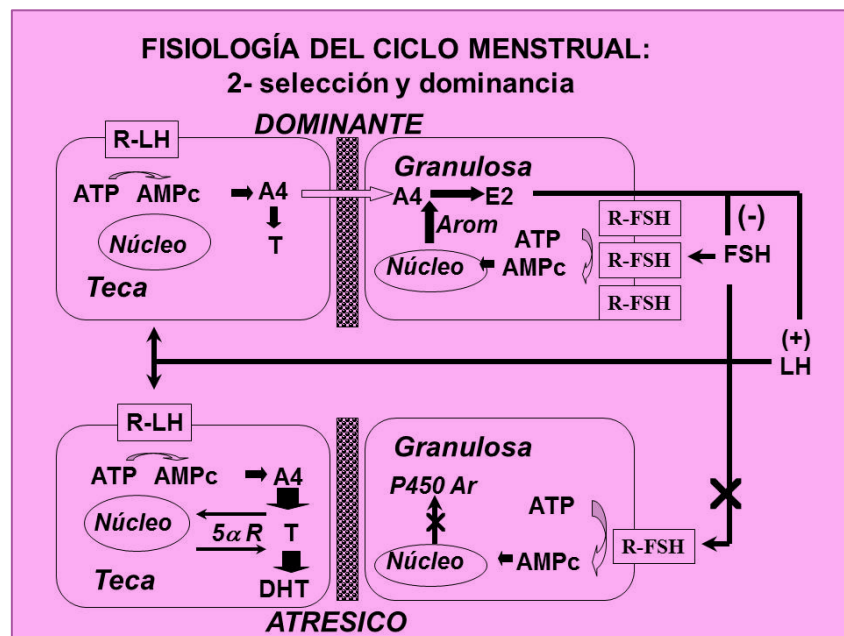
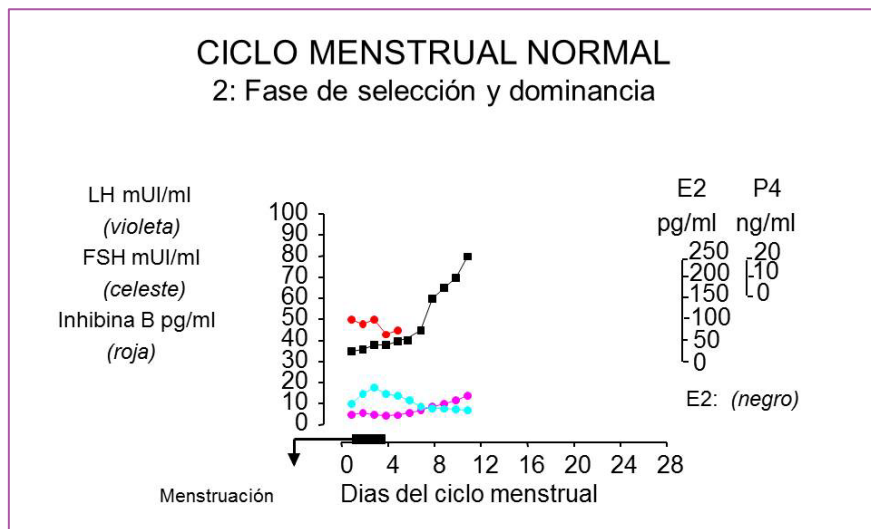


FIGURA 8. ACCIÓN HORMONAL EN EL FOLÍCULO DOMINANTE Y EN LOS NO DOMINANTES QUE IRÁN A LA ATRESIA. LA LH ACTÚA EN FORMA SIMILAR EN AMBOS TIPOS DE FOLÍCULOS PRODUCIENDO ANDROSTENODIONA (A4) Y TESTOSTERONA (T). EN LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA SE INDUCE LA FORMACIÓN DEL RECEPTOR DE LH (R-LH), EN LAS DEL FOLÍCULO DOMINANTE SE PRODUCE UN NÚMERO SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR DE LOS RECEPTORES DE FSH (R-FSH). EN SANGRE PERIFÉRICA DISMINUYEN LOS NIVELES DE FSH, EN CONSECUENCIA LA HORMONA EJERCE SU ACCIÓN EN EL FOLÍCULO DOMINANTE ACTIVANDO LA PRODUCCIÓN DE E2. LOS ANDRÓGENOS EN LOS FOLÍCULOS NO DOMINANTES NO SE AROMATIZAN DEBIDO AL POCO EFECTO DE LA FSH, GENERANDO UN INCREMENTO LOCAL QUE INDUCE LA EXPRESIÓN DE LA 5 $\alpha$ -REDUCTASA PRODUCIENDO 5 $\alpha$ -DHT DE ACCIÓN SOBRE LA ATRESIA FOLICULAR

HSUEH y cols.<sup>(8)</sup> estudiaron el fenómeno de atresia folicular. Sus principales conclusiones fueron que más del 99 % de los folículos ováricos se someten a un proceso degenerativo llamado *atresia* durante la vida reproductiva. En ratas como modelo experimental, se han utilizado gonadotrofinas, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y estrógenos cuyos resultados permitió identificarlos como factores de supervivencia del folículo capaces de suprimir la fragmentación del ADN apoptótico. Los andrógenos, la interleucina-6 (IL-6) y la GnRH son posibles factores que favorecen la atresia folicular.

Estos resultados aportan datos, sugiriendo que la mayor producción *in situ* de DHT en los folículos reclutados no dominantes, en conjunto con otros factores como los descritos, producirían la atresia folicular.

La producción hormonal en este período del ciclo menstrual se caracteriza por un aumento de la relación FSH/LH en los primeros días del ciclo. Simultáneamente se produce un incremento diario en los niveles de E2, disminuyendo los valores de FSH y aumentando los de LH. Se observan niveles detectables de Inhibina B que disminuyen aproximadamente a partir del día 5. La Inhibina B que es secretada por los folículos en crecimiento suprime la secreción de FSH de la glándula pituitaria y favorece el desarrollo de un folículo dominante. En síntesis, hay un incremento de estradiol con una pendiente leve hasta el día 5 y más pronunciado a partir de ese día, fenómeno que induce la disminución de FSH que actuará en el folículo, en las células de la granulosa del folículo posiblemente, solo en el folículo dominante por el mayor número de R-FSH (FIGURA 9).



**FIGURA 9. NIVELES CIRCULANTES EN LA ETAPA DE SELECCIÓN Y DOMINANCIA DEL CICLO MENSTRUAL. SE INCREMENTAN DIARIAMENTE LOS NIVELES DE ESTRADIOL (E2) Y CON UNA MENOR PENDIENTE LOS DE LH. DISMINUYEN LOS VALORES CIRCULANTES DE FSH**

En estudios realizados tendientes a una mejor comprensión de los mecanismos de desarrollo folicular, se cultivaron dos folículos en crecimiento con o sin contacto físico. Entre ellos, solo uno de los dos folículos con contacto físico se convirtió en folículo antral, mientras que se suprimió el crecimiento del otro. Sin embargo, los dos folículos sin contacto físico se desarrollaron de manera similar. Esto indicó que el contacto entre dos folículos es importante para la selección del folículo dominante.<sup>(9)</sup> El número de folículos en crecimiento que estaban rodeados por otros folículos primordiales o que estaban ubicados cerca del borde de la superficie ovárica fue menor que en otros lugares. Los investigadores concluyeron que los folículos primordiales y el epitelio ovárico inhibían el desarrollo de folículos primordiales cercanos. Estos hallazgos indicaron que podría liberarse un factor inhibitorio de los folículos primordiales y las células epiteliales de los ovarios. Sin embargo, los mecanismos exactos permanecen indefinidos. Las BMP 4 y 7 están presentes en las células tecaes de los folículos primarios y secundarios y estimulan la transición

del folículo primordial al primario. El factor básico de crecimiento de fibroblastos se expresa en los ovocitos de los folículos primordiales y primarios en algunas especies y promueve el desarrollo folicular primordial. Estos factores también pueden influir en los folículos vecinos por difusión.

Los autores mostraron previamente que el factor inhibidor de la leucemia (LIF) se difundió desde los folículos donde se produjo y reprimió el crecimiento de los folículos primarios, secundarios y antrales vecinos. En este experimento, se agregaron LIF recombinante y un anticuerpo neutralizador anti-LIF al medio de cultivos de tejido ovárico. El anticuerpo neutralizante anti-LIF promovió el crecimiento de folículos secundarios y antrales. Si LIF actuara solo en el folículo donde se produjo, entonces el anticuerpo no podría neutralizar LIF porque el anticuerpo sería demasiado grande para entrar en el folículo. Estos resultados indicaron que LIF se liberó del folículo al medio de cultivo y reprimió el crecimiento de los folículos circundantes.

Es probable que se liberen otros factores del folículo y el gradiente de concentración de estos factores podría cambiar durante la ovulación, la atresia folicular y la formación del cuerpo lúteo. Estos cambios pueden controlar el crecimiento folicular en varias etapas de desarrollo. Con este enfoque, es posible analizar los mecanismos reguladores del desarrollo folicular. La fisiología ovárica es complicada y los folículos primordiales tardan mucho tiempo en convertirse en folículos de Graaf. Por lo tanto, es difícil determinar los mecanismos reguladores del desarrollo folicular. Los métodos para observar el desarrollo folicular en el ovario deben mejorarse en el futuro para tratar de optimizar las técnicas de reproducción.

## Folículo pre-ovulatorio

El folículo en estadio preovulatorio experimenta un fenómeno cualitativo significativo. Las células de la granulosa adquieren R-LH, posiblemente por el efecto del incremento del E2. Mediado por su R-LH la LH induce la producción de 17hidroxi-progesterona (17OHP4). El E2 a la concentración en esta etapa del ciclo menstrual ejerce un efecto bipotencial, aumenta la secreción hipofisaria de LH, mecanismo a nivel hipotalámico, estimulando la noradrenalina (catecolamina estimulante del GnRH) e inhibiendo dopamina (inhibidor de GnRH). Estos resultados sinérgicamente producen un incremento de GnRH que a nivel hipofisario aumenta los niveles de LH. Por otro lado, el E2 posiblemente a nivel hipofisario inhibe la acción de GnRH sobre la biosíntesis de FSH. Como para producir la ovulación fisiológicamente ambas gonadotropinas deben incrementar sus valores (pico preovulatorio de LH y FSH), esto se produce por efecto de la 17OHP4 que inhibe el efecto inhibitorio del E2 sobre la FSH. La **FIGURA 10** muestra un esquema de este proceso.



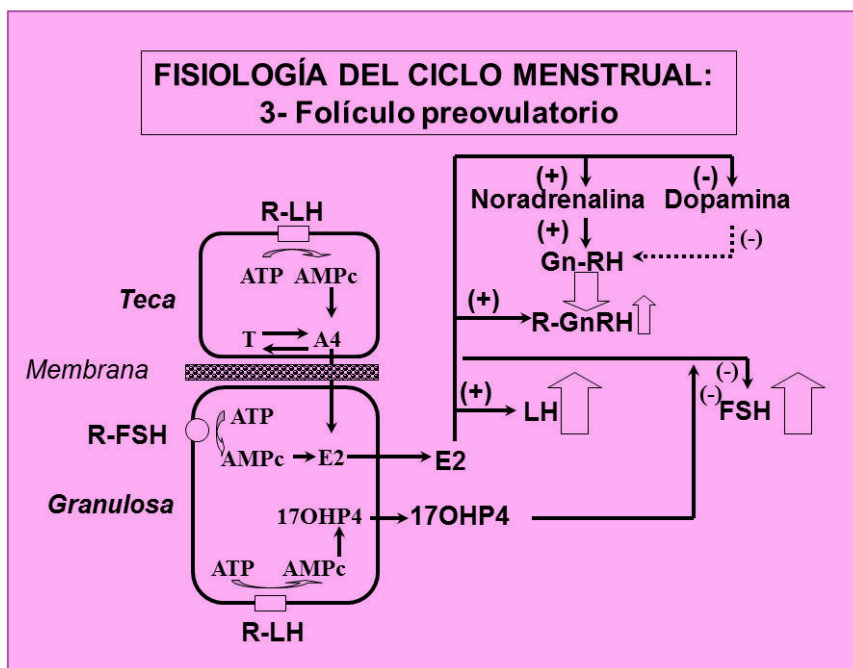


FIGURA 10. ESQUEMA DE LA PRODUCCIÓN HORMONAL EN EL FOLÍCULO PRE-OVULATORIO. MEDIADO POR SU R-LH LA LH INDUCE LA PRODUCCIÓN DE 17 HIDROXI-PROGESTERONA (17OHP4). EL E2 AUMENTA LA SECRECIÓN HIPOFISARIA DE LH MECANISMO A NIVEL HIPOTALÁMICO ESTIMULANDO LA NORADRENALINA, CATECOLAMINA ESTIMULANTE DEL GnRH E INHIBIENDO DOPAMINA, INHIBIDOR DE GNRH. ESTOS RESULTADOS SINÉRGICAMENTE PRODUCEN UN INCREMENTO DE GNRH QUE A NIVEL HIPOFISARIO AUMENTA LOS NIVELES DE LH. POR OTRO LADO, EL E2 POSIBLEMENTE A NIVEL HIPOFISARIA LA FSH. EL PICO PREOVULATORIO DE LH Y FSH SE PRODUCE POR EFECTO DE LA 17OHP4 QUE INHIBE EL EFECTO INHIBITORIO DEL E2 SOBRE LA FSH. FIGURA ADAPTADA DE MARGULIES ET AL.<sup>(40)</sup>

Los cambios hormonales en esta etapa se muestran en la **FIGURA 11**. Las modificaciones más significativas fueron, entre los días 8 a 12, una disminución de FSH y un incremento de E2. Entre los días 12 al 18 se produce el pico preovulatorio de LH y FSH, así como una disminución creciente de los niveles de E2.

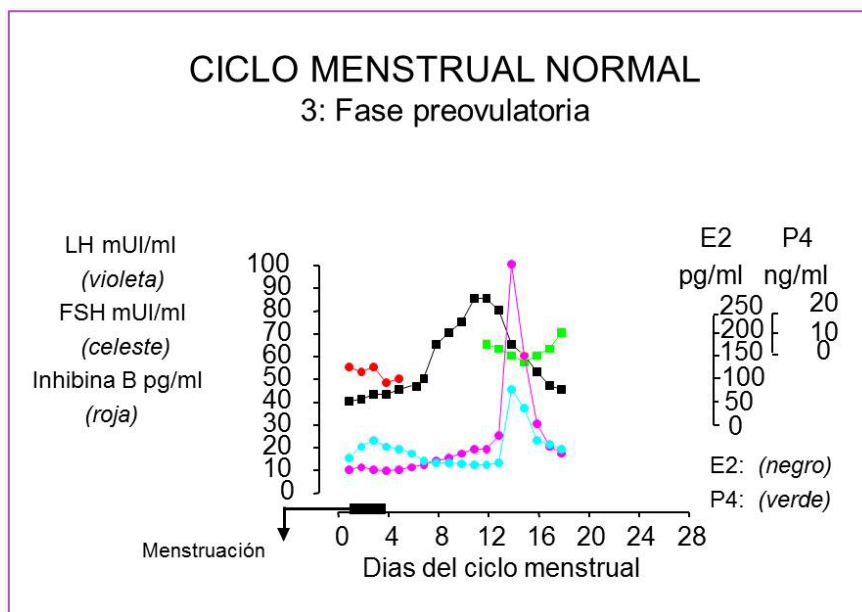


FIGURA 11. NIVELES CIRCULANTES INDUCIDOS POR LOS CAMBIOS HORMONALES EN EL FOLÍCULO DOMINANTE

El E2 actúa como una potente molécula de retroalimentación entre el ovario y las neuronas hipotalámicas de GnRH, y ejerce acciones reguladoras tanto positivas como negativas sobre la síntesis y secreción de GnRH. Sin embargo, la medida en que estas acciones están mediadas por receptores de estrógenos (R-E2) expresados en neuronas GnRH ha sido controvertida. B-Hu y cols.<sup>(9)</sup> estudiaron el R-E2 por RT-PCR unicelular y se reveló la expresión de las isoformas RE $\alpha$  y RE $\beta$  en neuronas de GnRH hipotalámicas de rata fetales y adultas cultivadas. Tanto RE $\alpha$  como RE $\beta$  individualmente se expresaron en 94 % de las neuronas de GnRH fetales cultivadas. RE $\alpha$  ejerció marcados efectos inhibitorios mediados por proteína G inhibitoria sobre la activación del potencial de acción espontáneo, la producción de AMPc y la secreción pulsátil de GnRH, lo que indica su capacidad para la regulación negativa de la función neuronal de GnRH. Por el contrario, el aumento de la concentración de E2 y los agonistas de RE $\beta$  aumentan la velocidad de activación de la acción espontánea, la secreción de GnRH y la producción de AMPc, sugiriendo una regulación positiva de la secreción de GnRH dependiente de RE $\beta$ .

En el humano, el RE $\alpha$  se encuentra primordialmente en el útero, el oviducto, el hígado, el riñón y el sistema cardiovascular, así como en los huesos y otros tejidos. Al RE $\beta$  se le encuentra en una alta concentración en el timo, estómago, intestino delgado, duodeno, bazo, hueso y otros tejidos en el humano. El estradiol se une bien a ambos receptores estrogénicos, RE $\alpha$  y RE $\beta$ , a diferencia de ciertos otros estrógenos, en particular las medicaciones que actúan en solo uno de estos receptores. Estas medicaciones son llamadas **moduladores selectivos de los receptores estrogénicos**, o por el acrónimo en inglés SERM (*Selective estrogen receptor modulators*). Es posible que los efectos antagónicos pudieran ser opuestos en diferentes tejidos donde se expresan. Los SERM constituyen un grupo de fármacos con una estructura química que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos y que, dependiendo del tejido diana donde se realiza esta unión, inducen efectos agonistas estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado, etc.) o antagonistas estrogénicos (mama, endometrio).

En conclusión, respecto a los eventos involucrados en el reclutamiento folicular, de los folículos seleccionados, aproximadamente en el día 7 del ciclo se constituye el *folículo dominante*, sobre el que se va a producir la ovulación. Produce mayor cantidad de E2, porque adquiere mayor cantidad de receptores para FSH. La producción de E2 por este folículo aumenta diariamente en forma significativa hasta el estadio preovulatorio. El resto de los folículos reclutados con menor número de receptores para FSH van a la atresia.

El mecanismo fisiológico de la selección y dominancia no puede justificarse solamente con la disminución de la secreción de FSH después de la dominancia y la menor expresión de receptores para FSH en los folículos que van a la atresia. Este proceso parecería mucho más complejo

e involucraría el sistema de los factores de crecimiento insulínico (IGFs), las proteínas de unión de los IGFs (IGFBPs) y las proteasas. También intervendría la regulación autocrina y paracrina ovárica.

### **Eje del Factor de Crecimiento Insulínico (IGFs)**

Los IGF son **proteínas** con una alta **similitud de secuencia** con la **insulina**. Los IGFs son parte de un **sistema complejo** que las células usan para comunicarse con su entorno **fisiológico**. Este sistema complejo consiste de dos e (IGF1R y IGF2R), dos **ligandos** (IGF-1 y IGF-2), y una familia de seis **proteínas transportadoras** (IGFBP 1-6) de alta afinidad. También participan en el denominado «eje del IGF» **enzimas** degradantes de la IGFBP, denominadas colectivamente como **proteasas**.

Hay evidencias que el IGF-2 es un **factor de crecimiento** primario requerido para el desarrollo temprano, mientras que la expresión de **IGF-1** es necesaria para lograr el máximo crecimiento.

El receptor de IGF-1 es un **receptor tirosina quinasa**, su señal causa la adición de una molécula de fosfato en ciertas tirosinas. El receptor de IGF-2 se une exclusivamente al **IGF-2** y actúa como un «receptor de eliminación», no generando ninguna vía de señalización.

El IGF-1 y IGF-2 son regulados por una familia de proteínas conocidas como **proteínas fijadoras de IGF**. Actualmente, hay seis proteínas fijadoras de IGF caracterizadas como IGFBP (de 1 a 6).<sup>(10)</sup>

La regulación de la actividad biológica de la IGF1 y 2 dependerá de la acción de las IGFBP y las proteasas. La **FIGURA 12** muestra un esquema de la actividad biológica de las IGFs. La IGFBP neutraliza las IGFs disminuyendo su actividad biológica. Las proteasas sobre las IGFBPs producen fragmentos en la proteína de unión, impidiendo que capture las IGFs

aumentando la porción libre y la actividad biológica. Sobre el complejo formado IGFs/IGFBPs las proteasas liberan las IGFs manteniendo su actividad biológica.

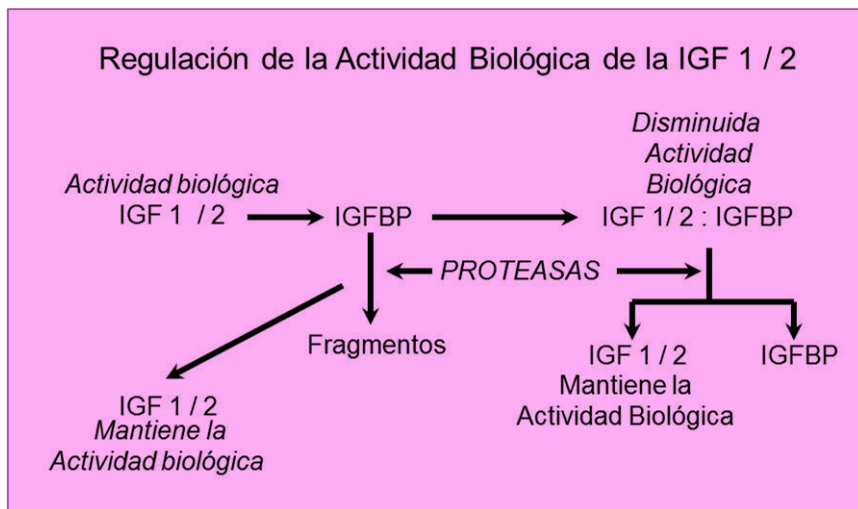


FIGURA 12. LA IGF 1/2 SE UNE A LA IGFBP, EL COMPLEJO DISMINUYE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA. LAS PROTEASAS ACTÚAN SOBRE LAS IGFBPs, IMPIDEN LA UNIÓN DE LAS IGFs MANTENIENDO SU BIOLÓGICA. SOBRE EL COMPLEJO IGFs/IGFBPs LAS PROTEASAS LIBERAN LA IGFs MANTENIENDO SU ACTIVIDAD

Los IGF1 y 2 tienen actividad anabólica y mitogénica y desempeñan un papel fundamental en la regulación del crecimiento celular y tisular a lo largo de la vida y en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Circulan al menos en tres formas, sin unirse a la IGFBPs: 1) fracción libre, 2) en complejos binarios con proteína de unión a IGF (IGFBP) de las cuales se han identificado 6, y 3) en complejos ternarios que contienen una IGFBP y la glicoproteína rica en leucina de aproximadamente 85 kDa conocida como la subunidad lábil ácida (ALS). IGFBP-3 ha sido ampliamente documentado como uno entre los IGFBP en su capacidad de formar complejos ternarios con los IGF y ALS. Por lo tanto, se cree que estos complejos forman un reservorio circulante de IGFBP-3 e IGF porque, a

diferencia de los complejos binarios y libres de la IGF, parecen incapaces de pasar por vía transcápilar a los tejidos y tienen una vida media circulante prolongada. La IGFBP-5 tiene similitudes estructurales y reguladoras con IGFBP-3, lo que aumenta la posibilidad de que IGFBP-5 también pueda formar complejos ternarios con ALS. IGFBP-3 e IGFBP-5 tienen una secuencia común de 18 aminoácidos muy básica en su región carboxilo terminal que, en el caso de IGFBP-3, se ha implicado en la interacción con las IGFs. Los niveles de IGFBP-3 e IGFBP-5 en suero muestran una alta correlación con los niveles de IGF, al contrario de los hallazgos para IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-4 y IGFBP-6. La IGFBP-5, como IGFBP-3, se une a ALS en presencia de IGF y es detectable en forma de alto peso molecular en suero humano.<sup>(11)</sup>

Casi todo el IGF en la circulación está unido en un complejo heterotrimérico compuesto por IGF, IGFBP 3 y la subunidad ALS. Los clones que codifican ALS se han aislado de bibliotecas de ADNc de hígado humano usando sondas basadas en datos de secuencia de aminoácidos de la proteína purificada. Estos clones codifican una proteína madura de 578 aminoácidos precedida por una secuencia hidrófoba de 27 aminoácidos, indicativa de una señal de secreción. La expresión de los clones de ADNc en células de cultivo de tejidos de mamíferos da como resultado la secreción en el medio de cultivo de actividad de ALS, que puede formar el complejo esperado con IGF1 y proteína de unión a IGF. La secuencia de aminoácidos de ALS está compuesta en gran parte por 18-20 repeticiones de 24 aminoácidos ricos en leucina.<sup>(12)</sup> La **FIGURA 13** muestra un esquema de la estructura posible de las IGF1 y 2 unidas a las IGFBP, excepto la IGFBP3 que también está unida a la ALS. En la misma figura se esquematizan los posibles mecanismos de acción de las IGFBP 3.

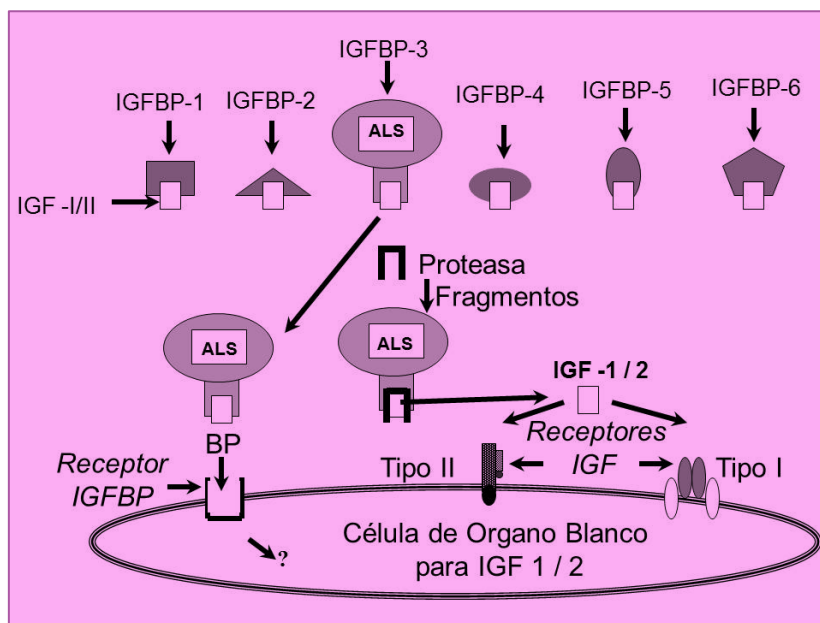


FIGURA 13. ESQUEMA DE LAS POSIBLES ESTRUCTURAS DE LAS IGFs UNIDAS A SUS IGFBP, EXCEPTO LA 3 QUE FORMA UN TRÍMERO CON LA ALS (PARTE SUPERIOR DE LA FIGURA). POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN DE LA IGFBP-3. LA PROTEASA LIBERA LA IGF QUE SE UNE AL RECEPTOR TIPO I DE ESTRUCTURA SIMILAR AL DE INSULINA O AL TIPO II Y REALIZA LAS ACCIONES BIOLÓGICAS INHERENTES (PARTE INFERIOR DE LA FIGURA). SE HA ESPECULADO QUE LA CÉLULAS DE ÓRGANOS BLANCO PARA IGF PUDIERAN TENER RECEPTORES PARA IGFBP, AL UNIRSE POR UN POSIBLE MECANISMO ENZIMÁTICO LIBERARÍA LA IGF QUE ACTUARÍA BIOLÓGICAMENTE

NOTA: IGFBP: PROTEÍNA DE UNIÓN A LAS IGFs, ALS: SUBUNIDAD ÁCIDA LÁBIL

La FIGURA 14 muestra un esquema de eventos que ocurren en el sistema IGF después de la selección del folículo dominante y durante el arresto y atresia de los demás folículos. En el período de reclutamiento la LH, IGFs e Insulina (INS) inducen dos tipos de folículos, uno estrogénico (E2), que se convertirá en dominante y otros androgénicos (A4-DHT), que irán a la atresia. El crecimiento y la diferenciación dependerán de la IGF2, para que esté biológicamente activa deben aumentar las proteasas de IGFBPs disminuyendo la IGFBP y aumentando la IGF2 libre. La atresia de los folículos no dominantes se produce por un fenómeno inverso, disminuyen las proteasas de la IGFBPs y en consecuencia aumenta la concentración de la IGFBP disminuyendo la actividad biológica de la IGF2.

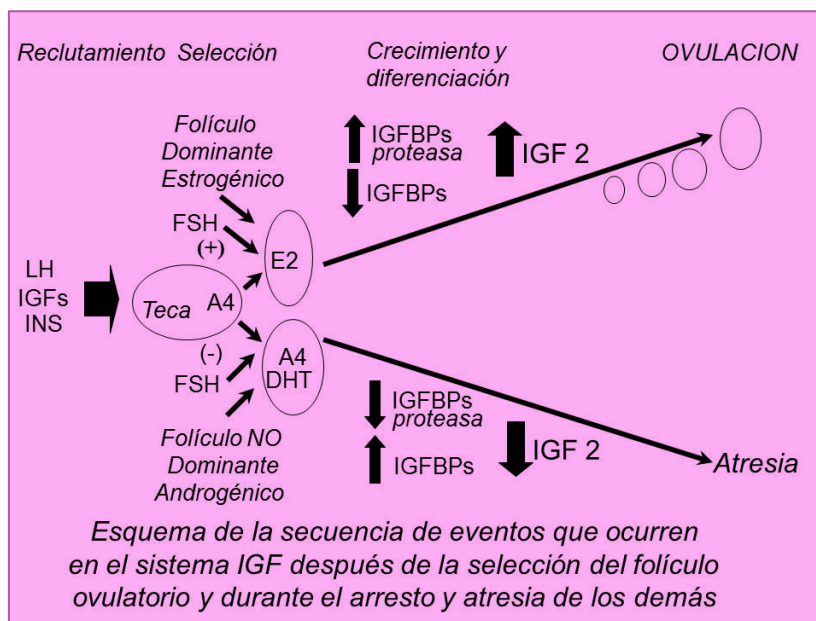


FIGURA 14. ESQUEMA DE EVENTOS QUE OCURREN EN EL SISTEMA IGF DESPUÉS DE LA SELECCIÓN DEL FOLÍCULO DOMINANTE HASTA LA OVULACIÓN Y DURANTE EL ARRESTO Y ATRESIA DE LOS DEMÁS FOLÍCULOS NO DOMINANTES

## Mecanismo de la ovulación

El pico preovulatorio de LH y el entorno hormonal hacen que el óvulo madure y debilite la pared folicular del ovario, causando que el folículo totalmente desarrollado libere su ovocito secundario.<sup>(13)</sup> El ovocito secundario madura inmediatamente hacia un ootido, u óvulo inmaduro, y más tarde hacia un óvulo maduro, con un diámetro de 0,2 mm.<sup>(14)</sup>

Parece ser aleatorio cuál de los dos ovarios ovulará cada vez, y no se sabe si existe una coordinación entre los ovarios de ambos lados.<sup>(15)</sup> En ocasiones, ambos ovarios liberan un óvulo. Si ambos son fecundados, se da como resultado **hermanos gemelos** (gemelos dicigóticos, también llamados mellizos).<sup>(16)</sup>

Tras ser liberado del ovario al espacio peritoneal, el óvulo es deslizado hacia las trompas de Falopio por la fimbria o franja ovárica, que es un tejido ubicado al final de cada trompa de Falopio. Al cabo de



aproximadamente un día, un óvulo sin fecundar se desintegrará o se disolverá en las trompas de Falopio.<sup>(13)</sup>

La fecundación por un espermatozoide, cuando se da, suele ocurrir en la ampolla del útero, la sección más ancha de las trompas de Falopio. Un óvulo fecundado comienza inmediatamente el proceso de embriogénesis o desarrollo. Este embrión en desarrollo tarda unos tres días en llegar al útero y otros tres para arraigar en el endometrio.<sup>(13)</sup> Para entonces suele haber llegado al estadio de blastocito.

El mecanismo de la ovulación es complejo. El paso inicial es de singular importancia y consiste en la disolución de la membrana. Esto es producido por la plasmina que proviene tanto de la teca como de la granulosa. La plasmina es una enzima proteolítica que disuelve la membrana que separa los dos tipos de células. En la teca la LH mediada por sus receptores induce la expresión del activador del plasminógeno tipo uroquinasa y en la granulosa la LH mediado por su R-LH, que en esta etapa del ciclo menstrual ya se encuentra en estas células, expresa el activador del plasminógeno tipo tisular. En ambas células el activador del plasminógeno transforma el plasminógeno en plasmina. La **FIGURA 15** muestra un esquema de este fenómeno.

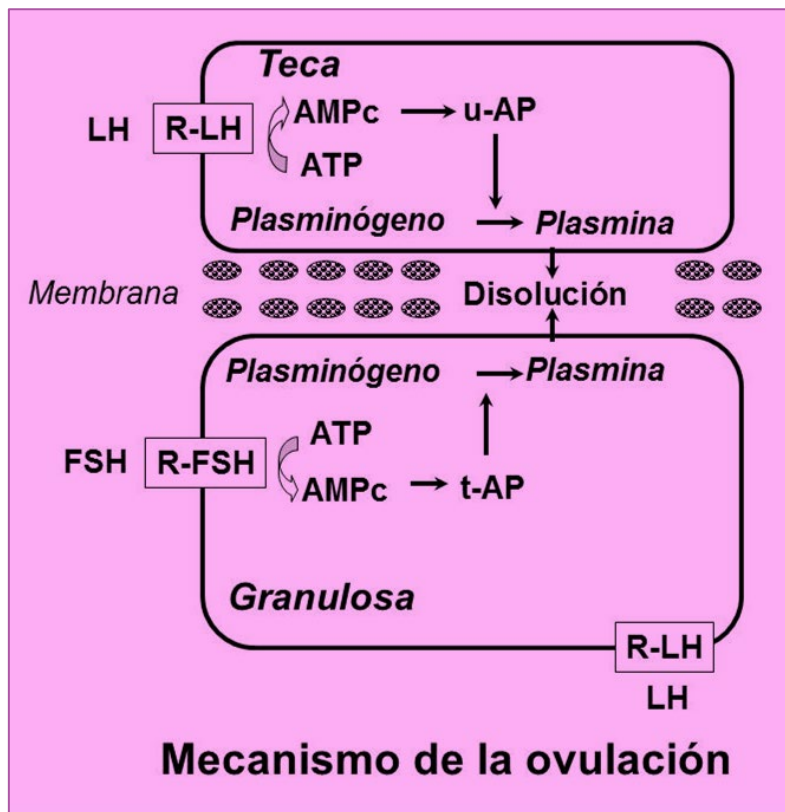


FIGURA 15. ESQUEMA DEL MECANISMO DE LA DISOLUCIÓN DE LA MEMBRANA PARA PERMITIR LA EXPULSIÓN DEL OVOCITO. EN LA CÉLULA DE LA TECA LA LH INDUCE LA EXPRESIÓN DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO UROQUINASA (U-AP) Y LA GRANULOSA POR EL MISMO MECANISMO PRODUCE EL TIPO TISULAR (T-AP). AMBOS TRANSFORMAN EL PLASMINÓGENO EN PLASMINA QUE POR SU ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DISUELVE LA MEMBRANA

El activador tisular del plasminógeno (en inglés: *Tissue Plasminogen Activator* o t-PA) es una **proteína proteolítica** codificada por el **gen PLAT**, que se encuentra localizado en el **cromosoma 8**, está implicado en la disolución de coágulos de sangre. Específicamente, es una **serina proteasa** que se encuentra en las **células endoteliales**, las células que recubren el interior de los **vasos sanguíneos**.

La uroquinasa, también llamada activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-AP) también es una serina proteasa sintetizada por los riñones. Originalmente se aisló de la orina humana, pero se sabe que está presente en diversas ubicaciones fisiológicas, como el plasma sanguíneo y la matriz extracelular.

La actividad enzimática de ambas enzimas, **cataliza** la conversión de **plasminógeno** a **plasmina**, que es la enzima proteolítica para la disolución de coágulos de sangre y en nuestro caso para disolución de la membrana del folículo ovulatorio.

En la teca se activa el sistema renina-angiotensina II (AGT2) y en la granulosa también el receptor de la AGT2, proteínas inducidas por la LH y FSH, respectivamente. La AGT2 mediada por su receptor induce una actividad angiogénica con una importante neovascularización que permite que el LDL transite y se una la R-LDL de la granulosa, proceso que por disolución de la membrana no encuentra ningún impedimento para actuar. La FSH además de producir AGT2 y su receptor induce E2, IGF1 y glucosamina glicanos (GAG) que permite la expansión del *cúmulus oophor*. La LH sinérgicamente con la IGF1 transforma el colesterol proveniente de los LDL y forma progesterona (P4) iniciando la luteinización de las células de la granulosa formando el cuerpo lúteo (CL). La **FIGURA 16** muestra un esquema de este proceso.

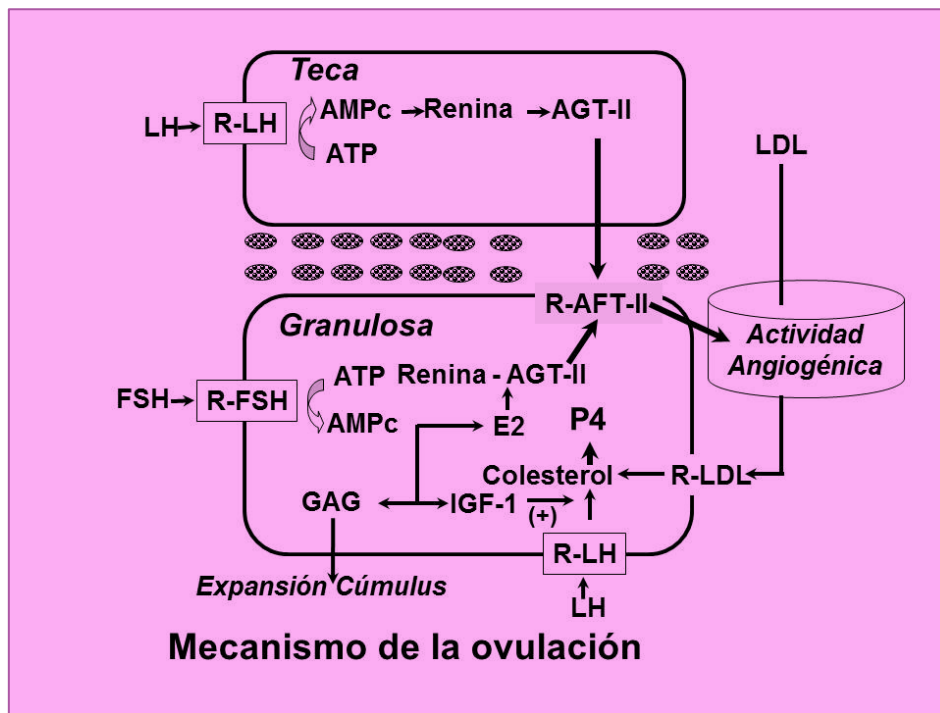


FIGURA 16. PROCESO DE REVASCULARIZACIÓN Y LUTEINIZACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA. LA TECA PRODUCEN ANGIOTENSINA 2 (AGT2), LA GRANULOSA TAMBIÉN LA PRODUCE Y ADEMÁS INDUCE EL RECEPTOR (R-AGT2). EL EFECTO DE LA AGT2 MEDIADA POR SU RECEPTOR RESULTA EN UNA ACTIVIDAD ANGIOGÉNICA GENERANDO UNA NEOVASCULARIZACIÓN. LOS LDL CIRCULAN POR ESTA FORMACIÓN Y SE UNEN A SUS RECEPTORES EN LA GRANULOSA. LA FSH PRODUCE E2, IGF1 Y GAG, ESTE ÚLTIMO PERMITE LA EXPANSIÓN DEL CUMULUS. LA LH MEDIADA POR SU R-LH Y ACTUANDO SINÉRGICAMENTE CON LA IGF1 PRODUCE COLESTEROL DE LOS LDL Y A PARTIR DEL MISMO PRODUCE PROGESTERONA (P4) INICIANDO LA LUTEINIZACIÓN DE LAS GRANULOSAS Y LA FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO

La expansión del cúmulus ocurre inmediatamente antes de la ovulación *in vivo*, así como durante la maduración de los complejos de cúmulos y ovocitos *in vitro*. La expansión del cúmulo consiste en la síntesis de la masa extracelular compuesta de proteoglicanos. Los proteoglicanos son sintetizados por las proteínas de la membrana celular de los cúmulos y los GAG. En los tejidos animales, son comunes el ácido hialurónico (HA), el condroitin sulfato, el sulfato de queratán y el sulfato de heparán. El HA es el compuesto más abundante en la matriz extracelular del cúmulo expandido.

Las células del cúmulo con la matriz extracelular adyacente constituyen el cúmulo, un componente esencial de los complejos de cúmulos y ovocitos. El cúmulo rodea al ovocito durante el crecimiento y la maduración meiótica consecutiva del ovocito, la ovulación, la fertilización y el desarrollo embrionario temprano. Durante la maduración meiótica del ovocito, las células del cúmulo cambian su morfología y actividad metabólica. Por lo tanto, las células del cúmulo influyen significativamente en la maduración de los ovocitos y en la adquisición de la competencia del desarrollo. Además del intercambio cruzado entre las células del cúmulo y los ovocitos, las células del cúmulo son importantes en la síntesis de una gran cantidad de la matriz extracelular que se produce en el agrandamiento de los complejos de cúmulos y ovocitos. Este fenómeno se conoce como expansión de cúmulos.<sup>(17)</sup>

## Fase lútea – Cuerpo lúteo (CL)

La fase lútea o fase secretora, suele durar entre 14 y 16 días después de la ovulación. La duración del ciclo ovulatorio corresponderá al tiempo de la fase folicular pudiendo ser, incluyendo los 14 días de la fase lútea, de 25 a 40 días totales. Si no se produce la fecundación del óvulo, este se desintegra y se expulsa por el sangrado vaginal de la siguiente menstruación, comenzando así un nuevo ciclo.

Como se describió en el párrafo anterior, y según **ROSENFELD** y cols.,<sup>(18)</sup> la formación del CL depende directamente de la presencia del pico de LH, así como de la cantidad de receptores para esta gonadotropina, presentes previamente en las células de la granulosa y de la teca. Las células granulosas se dividen en células del cúmulo y células murales. Las células del cúmulo son un cluster de células que rodean al ovocito tanto

en el folículo ovárico como después de la ovulación. Las células murales son células contráctiles que se envuelven alrededor de las células endoteliales de los capilares y vénulas en todo el cuerpo. Además de la acción de la LH se ha postulado que la presencia de los estrógenos también es necesaria para la formación y el mantenimiento del CL.

En el ovario, el CL forma una estructura temporal. Las células de la granulosa murales luteinizadas que provienen del folículo roto, son las células principales del CL. Se pueden aislar del líquido folicular de una mujer que se somete a fertilización *in vitro*. En cultivo, las células de la granulosa humana son viables durante varios días y producen progesterona, pero finalmente la producción de esteroides se detiene y con un tiempo cada vez mayor en cultivo experimentan cambios que recuerdan a los observados durante la desaparición del CL *in vivo*.

**BANNJUK** y cols.<sup>(19)</sup> resumen el uso general de las granulosa humanas como modelo para el CL de primates y algunos de los datos presentados en este trabajo indican que la viabilidad, la funcionalidad, la supervivencia y la muerte de las granulosa pueden regularse mediante moléculas de señales locales, por ejemplo la oxitocina y de la matriz extracelular a través de la decorina proteoglicana, que es un **proteoglicano** de un tamaño de entre 90 y 140 kDa. Pertenece a la familia de los proteoglicanos pequeños, ricos en **leucina** que se caracterizan por poseer una región rica en leucinas con una cadena de glucosaminas que bien puede ser del tipo **condroitín sulfato** o bien del tipo **dermatán sulfato**.

Estudios más recientes identificaron una forma de muerte celular regulada, a saber, la necroptosis. Esta forma de muerte celular puede, además de la apoptosis, contribuir a la desaparición del CL humano. Creemos que las células granulosa humanas son una ventana única al CL.

Los estudios que emplean estas células pueden conducir a la identificación de eventos moleculares y objetivos nuevos, lo que puede permitir interferir con las funciones del CL.

Al fecundar un óvulo, no se pierde el **cuerpo lúteo**; el **embrión** resultante produce **gonadotrofina coriónica humana** (hCG), muy similar a la hormona luteinizante y actúa en el mismo receptor. La mayoría de las pruebas de embarazo buscan la presencia de esta hormona.

La **FIGURA 17** muestra los niveles hormonales durante la fase lútea completando el ciclo menstrual ovulatorio. Los resultados son los obtenidos de las diferentes citas bibliográficas consultadas, identificadas en la descripción de cada etapa el ciclo. Ambas gonadotrofinas disminuyen apareciendo al final del ciclo un leve incremento de la FSH sobre la LH. Aparece la progesterona (P4) con valores máximos entre los días -5 a -2 de la siguiente menstruación. En general el E2 presenta un perfil semejante a la P4. Se induce también en ese período la secreción de Inhibina A. Los niveles de P4 obtenidos en los días mencionados, con valores entre 4 y 18 ng/ml, constituyen una significativa ayuda diagnóstica para el diagnóstico de ovulación. En los últimos días disminuyen ambos esteroides provocando la menstruación.

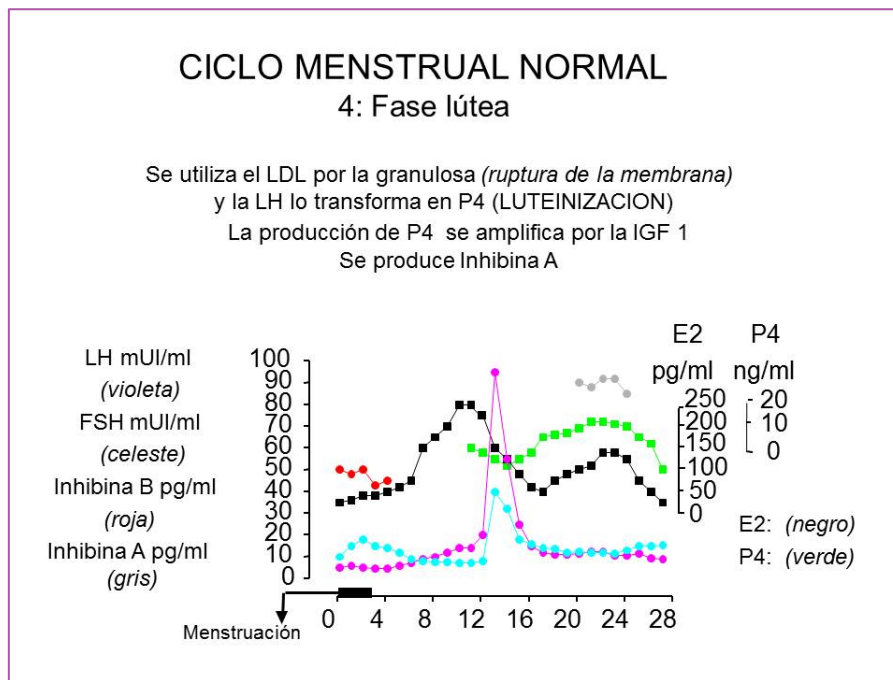


FIGURA 17. MUESTRA LOS NIVELES HORMONALES DE LH, FSH, ESTRADIOL (E2), PROGESTERONA (P4) E INHIBINA B Y A DURANTE EL CICLO MENSTRUAL OVULATORIO

Similares resultados obtuvimos en el estudio del ciclo evaluando las hormonas hipofisarias y ováricas por RIE.<sup>(20)</sup> Los resultados obtenidos fueron confirmados en un estudio posterior determinando los valores diarios de LH, FSH, E2 y P4 antes y después de la administración de un progestágeno en once mujeres que fueron divididas en tres grupos de cuatro mujeres con tres dosis diferentes del fármaco, un grupo solo tuvo tres mujeres dado que una de ellas suspendió el estudio.<sup>(21)</sup>

## Menstruación

La *menstruación* es el sangrado vaginal normal que ocurre como parte del ciclo menstrual de la mujer. Todos los meses el cuerpo se prepara para un posible embarazo. Si esto no ocurre, el útero se desprende de su recubrimiento. Esta es la sangre menstrual, que sale del cuerpo a través de



la vagina. Esta sangre también incluye parte del tejido del interior del útero.

La iniciación del nuevo desarrollo folicular depende de la regresión del CL anterior. La transición a la fase folicular de un nuevo ciclo involucra una secuencia dinámica de cambios de reactivación del sistema GnRH-LH-FSH, resultado de la falta del efecto inhibitorio sobre el eje neuroendocrino de los esteroides del CL y de la inhibina.<sup>(22)</sup>

La menstruación está iniciada por la caída de las concentraciones de P4, aunque probablemente no sea el único mecanismo. Es posible que pueda ocurrir una isquemia y una vasoconstricción de las arteriolas y arterias *coiled*, como resultado de una perfusión inadecuada de la mitad o dos tercios superiores del endometrio. La estructura anatómica más significativa del cordón umbilical es su nivel de enrollamiento (*coiled*). La geometría enrollada del cordón umbilical afecta en gran medida el flujo sanguíneo umbilical que es vital para el bienestar y el desarrollo normal del feto. Este proceso puede ser 4 a 24 horas previo al sangrado.<sup>(23)</sup>

La **FIGURA 18** muestra un esquema del mecanismo hormonal en el útero. El E2 biodisponible entra a la célula y se une a su receptor (R-E2) en el citoplasma. Se transporta al núcleo y en el ADN induce la expresión de genes que en los ribosomas producen el R-E2 y el Receptor de P4 (R-P4).<sup>(24)</sup> Estos receptores en el citoplasma unen nuevas moléculas de E2 y P4. La P4 mediada por su receptor inhibe la acción del E2 en el ADN. El E2 aumenta la sulfo-transferasa y la 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (17β-HSD). Estas enzimas transforman el E2 en sulfato de E2 y estrona respectivamente, inactivando la acción biológica del E2, fenómeno sinergizado por la P4.<sup>(23)</sup> Estos niveles esteroideos preparan el endometrio para un posible embarazo. De no producirse el embarazo disminuyen

abruptamente los niveles de E2 y P4 y la falta de sostén hormonal disrumpe las células endometriales produciendo el sangrado menstrual.

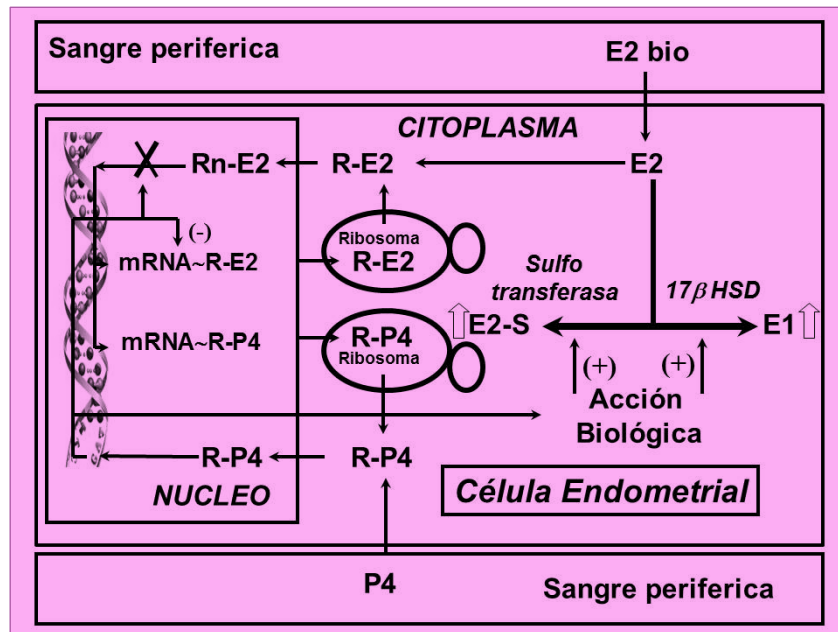


FIGURA 18. EFECTOS HORMONALES SOBRE EL ENDOMETRIO. EL E2 BIODISPONIBLE (E2 BIO) SE UNE A SU RECEPTOR (R-E2) Y SE TRASLOCA AL NÚCLEO E INDUCE LA BIOSÍNTESIS DE SU PROPIO RECEPTOR Y EL DE LA P4 (R-P4). LA P4 INHIBE EL EFECTO DEL E2 NIVEL DEL ADN. EL E2 SINERGIZADO POR LA P4 AUMENTA LA SULFO-TRANSFERASA AUMENTANDO EL SULFATO DE E2 (E2-S) Y DE LA 17B-HIDROXI-ESTEROIDE DESHIDROGENASA (17B-HSD) TRANSFORMANDO EL E2 EN ESTRONA (E1). AMBOS SIN ACTIVIDAD BIOLÓGICA ESTROGÉNICA

Las acciones de la P4 en los tejidos uterinos (endometrio, miometrio y cuello uterino) están mediadas por los efectos combinados de dos isoformas del R-P4, designadas R-P4(A) y R-P4(B). Ambos receptores funcionan principalmente como factores de transcripción activados por ligando. La acción de la progesterona en los tejidos uterinos está determinada cualitativa y cuantitativamente por los niveles relativos y las actividades transcripcionales de ambos receptores. La actividad transcripcional de las isoformas de R-P4 están afectadas por coreguladores transcripcionales específicos y por modificaciones post-

traduccionales de los receptores. En síntesis, la expresión y la función de ambos son críticas para la función uterina normal.<sup>(25)</sup>

## Perimenopausia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *perimenopausia* como el período inmediatamente anterior a la menopausia y el primer año después de esta y el término *transición a la menopausia* solamente a la porción de la perimenopausia antes del período final menstrual.<sup>(26)</sup>

**Características hormonales y su relación con la ovulación en mujeres entre 40 y 49 años con ciclos menstruales regulares:** estudiamos 382 mujeres entre 40 y 48 años de edad que presentaban ciclos regulares sin características clínicas de ninguna patología. En ningún caso recibían medicación en los últimos tres meses previos al estudio. En las mujeres que tomaban anticonceptivos, estos fueron suspendidos los últimos seis meses antes de la evaluación. El análisis individual de los resultados de LH y FSH se muestra en la **FIGURA 19**. Básicamente se obtuvieron tres tipos de resultados; normales en ambas gonadotrofinas en 232 mujeres (60,9 %), niveles de FSH aumentados en 150 casos (39,1 %). De estos, 88 casos tenían niveles de LH normales (58,7 % de este grupo) y en 62 casos restantes también presentaban la LH aumentada (41,3 %).<sup>(27)</sup> Estos resultados demuestran que en este período de transición a la menopausia el incremento de las gonadotrofinas es disímil, pudiendo aumentar FSH sin que simultáneamente aumente LH, indicando que los procesos de regulación hipotálamo-hipofisario en la secreción de gonadotrofinas son independientes. Además FSH se incrementa previamente a la de LH.

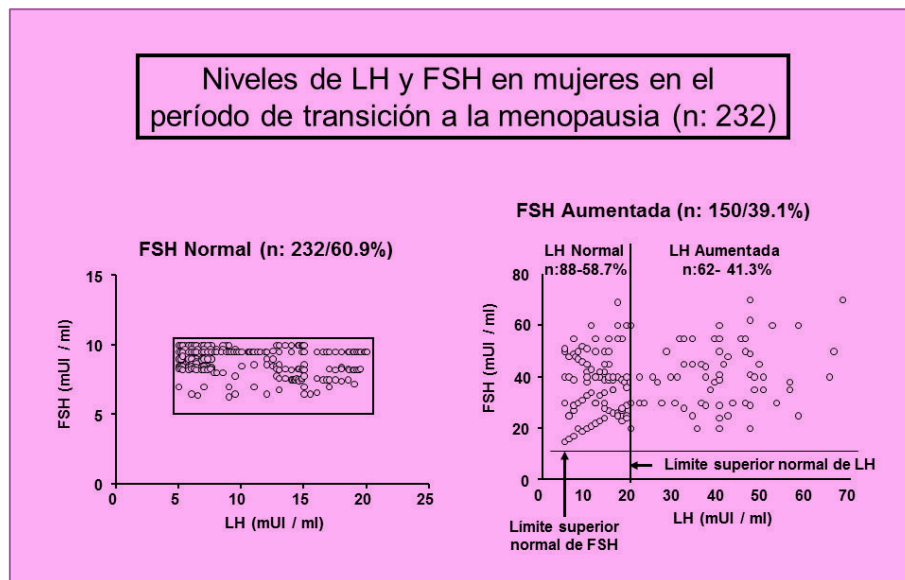


FIGURA 19. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS NIVELES CIRCULANTES DE LH Y FSH EN 382 MUJERES ENTRE 40 Y 50 AÑOS CON CICLOS MENSTRUALES REGULARES

En la **FIGURA 20** mostramos la correlación de los resultados de LH y FSH en estas mujeres clasificadas en función de los valores de P4 obtenidos en dos tomas de sangre en la fase lútea. Los valores de referencia en nuestro laboratorio fueron: ciclos ovulatorios superiores a 7 ng/ml, ovulatorios con fase lútea insuficiente entre 2 a 7 ng/ml y anovulatorios valores inferiores a 2 ng/ml. En el grupo de mujeres con ambas gonadotrofinas normales el 92 % de ellas presentaron ciclos ovulatorios (Grupo A, n: 232). Los grupos B y D corresponden aquellas mujeres con niveles aumentados de FSH y normales de LH (n: 88). Las pacientes del grupo B (n: 60) fueron ovulatorias mientras que las restantes 28, grupo D, tuvieron ciclos anovulatorios. Los grupos C y E (n: 62) tuvieron ambas gonadotrofinas aumentadas, de estas 14 fueron ovulatorias (grupo C) y las restantes 48 pacientes correspondientes al grupo E, fueron anovulatorias. Como puede observarse mujeres con valores de FSH hasta 35 mUI/ml y de LH hasta 26 mUI/ml presentaron ciclos ovulatorios, lo que demuestra que son posibles resultados de gonadotrofinas elevadas hasta ciertos niveles, con ciclos

ovulatorios. Estos resultados parecerían indicar los valores de corte dentro de los cuales a pesar del incremento gonadotrófico se obtienen ciclos regulares ovulatorios. Debe aclararse que ciclos regulares ovulatorios no necesariamente pueden ser considerados ciclos fértiles.

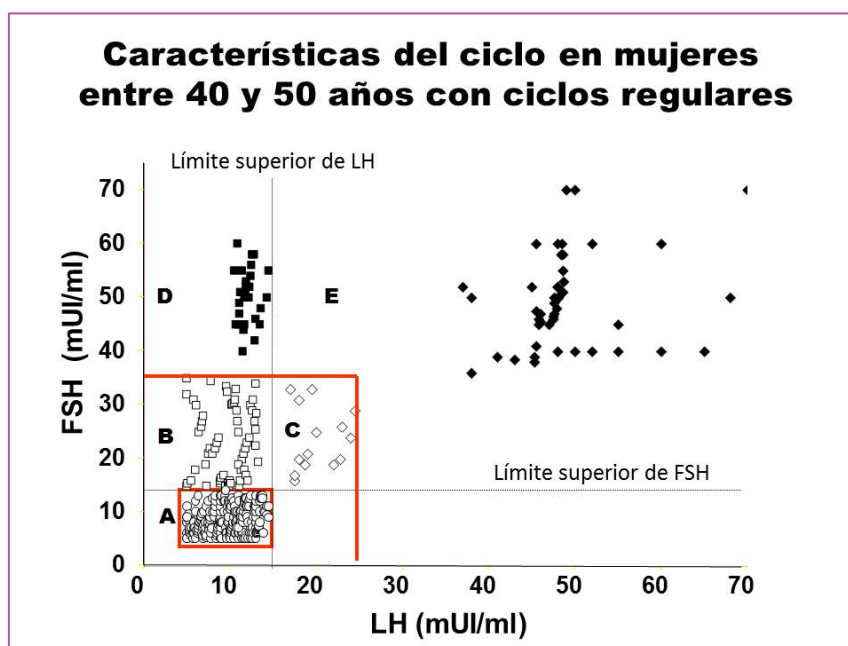


FIGURA 20. RESULTADOS INDIVIDUALES EN 382 MUJERES ENTRE 40 Y 50 AÑOS CON CICLOS MENSTRUALES REGULARES. EL GRUPO IDENTIFICADO COMO A, CÍRCULOS BLANCOS, CORRESPONDE A MUJERES CON LH Y FSH NORMALES, N: 232. LAS PACIENTES DE LOS GRUPOS B Y D TENÍAN AUMENTO DE LA FSH CON NIVELES NORMALES DE LH (N: 88). LAS PACIENTES DEL GRUPO B, CUADRADOS BLANCOS FUERON OVULATORIAS (N: 60), MIENTRAS QUE LAS DEL GRUPO D, CUADRADOS NEGROS, TUVIERON CICLOS ANOVULATORIOS (N: 28). LAS PACIENTES DE LOS GRUPOS C Y E PRESENTARON AMBAS GONADOTROFINAS AUMENTADAS. LAS DEL GRUPO C, ROMBOS BLANCOS, FUERON OVULATORIAS (N: 14) Y LAS RESTANTES 48, ROMBOS NEGROS, FUERON ANOVULATORIAS COMO PUEDE OBSERVARSE VALORES DE FSH HASTA 35 MUI/ML Y DE LH HASTA 26 MUI/ML TIENEN CICLOS OVULATORIOS

La FIGURA 21 muestra una síntesis de lo desarrollado en párrafos anteriores. En mujeres perimenopáusicas ovulatorias con gonadotrofinas aumentadas, los valores de FSH deben ser <35 mUI/ml y los de LH < de 26

mUI/ml. Nótese de la FIGURAS 20 y 21 una relación inversa entre los valores de FSH y el número de pacientes con ciclos ovulatorios.

<b>LH y FSH en mujeres entre 40 y 59 años con ciclos menstruales regulares</b>					
LH	FSH	Número de casos	% de ciclos Ovulatorios	Número de pacientes	
				Ovulatorios	no-Ovulatorios
Normal	Normal	232	92.0	213	19
Normal	Aumentada	88	69.3	61	27
Aumentada	Aumentada	62	24.1	9	53

FIGURA 21. RESULTADOS DE LH Y FSH EN MUJERES ENTRE 40 Y 50 AÑOS EN LOS TRES GRUPOS FORMADOS POR LA RELACIÓN ENTRE LH Y FSH: 1) LH Y FSH NORMALES; 2) FSH AUMENTADA Y LH NORMAL Y 3) AMBAS GONADOTROFINAS AUMENTADAS. LOS RESULTADOS SE RELACIONARON EN CADA GRUPO CON LOS VALORES DE PROGESTERONA EN FASE LÚTEA MOSTRANDO EL NÚMERO DE PACIENTES, EL % DE OVULATORIOS, Y EL NÚMERO DE PACIENTES OVULATORIOS Y NO OVULATORIOS

De las múltiples causas posibles y las características hormonales en la fase de transición a la menopausia, PRIOR<sup>(28)</sup> realizó una revisión sobre el tema. Señalaremos las que a nuestro entender son las más significativas:

Niveles aumentados de FSH en ambas fases del ciclo y simultáneamente aumento de E2. Posiblemente los altos niveles de FSH induzcan respuesta ovárica produciendo E2, pero fracasan los mecanismos de ovulación, ¿disminución de IGF1?

Mujeres en esta etapa, en técnicas de superovulación controlada para fertilización *in vitro*, tienen riesgo de hiperestimulación ovárica.

Las mujeres añosas, a pesar de tener niveles semejantes de E2 y P4, pueden presentar incremento del grosor endometrial.

A pesar de los niveles gonatróficos normales o ligeramente aumentados, presentan una depresión en el *pool* de folículos potenciales, por esta razón tienen una baja tasa de fertilidad.

Existen evidencias que sugieren que las inhibinas pudieran tener un papel significativo en estos cambios en los ciclos menstruales en mujeres entre 40 y 50 años.

Las inhibinas están compuestas por subunidades  $\alpha$ ,  $\beta A$  y  $\beta B$  codificadas por genes diferentes. Los heterodímeros  $\alpha$ - $\beta A$  y  $\alpha$ - $\beta B$  constituyen las inhibinas A y B, proteínas que inhiben la secreción de FSH. Los homodímeros  $\beta A$ - $\beta A$  y  $\beta B$ - $\beta B$  y el heterodímero  $\beta A$ - $\beta B$ , denominados activinas, estimulan a nivel hipofisario la secreción de FSH y en el ovario tienen una acción paracrina. Las activinas inhiben la producción de andrógenos y las inhibinas tienen un efecto adverso. La FIGURA 22 muestra un esquema de la unión de las subunidades para formar las activinas y las inhibinas.

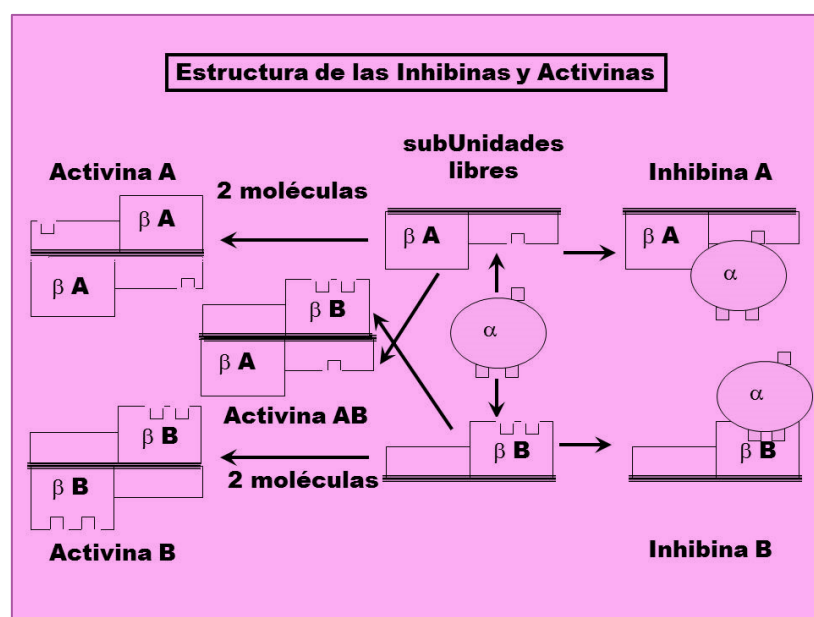


FIGURA 22. ESQUEMA DE LA SUBUNIDAD  $\alpha$  Y DE LAS SUBUNIDADES  $\beta A$  Y  $\beta B$  Y DE LAS DISTINTAS COMBINACIONES ENTRE ELLAS PARA FORMAN ACTIVINAS E INHIBINAS

KLEIN y cols.<sup>(29)</sup> documentan que la inhibina B se encuentra disminuida cuando ambas gonadotropinas están aumentadas; estos resultados no necesariamente son los que se reportan en mujeres añosas. Los autores establecen que la inhibina B es producida por los folículos antrales primarios mientras que la inhibina A por el folículo dominante, como ha sido previamente descrito.

PRIOR,<sup>(30)</sup> en base a las características clínicas, los síntomas y los aspectos hormonales propone dividir el período de la perimenopausia en cinco fases y postula la duración estimativa de cada una de esas fases. La FIGURA 23 muestra detalladamente cada una de las etapas, las características clínicas, hormonales y los tiempos de duración.

Perimenopausia: Fases propuestas por Prior					
Duración	Fase A 2-6 meses	Fase B 2-6 meses	Fase C 1-2 años	Fase D 1-2 años	Fase E 1 año
Ciclo menstrual	Regular cortos Ov. FF corta	Regular Frecuente: Ov	Irregular cortos y largos 50 % Ov	OLM	Amenorrea
Flujo menstrual	Normal	Aumentado	Alternativos	Spotting	Ninguno
Síntomas VM	A veces en horas tempranas	Durante el final del sueño	Durante el final del sueño	Erráticos	Erráticos
Inhibinas	Bajas	Bajas	Bajas	Bajas	Bajas
FSH	Normal	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
LH	Normal	Normal	Aumentada	Aumentada	Aumentada
E2	Aumentado Intermitente en FF	Aumentado en FF en anovulatorios	Normal alternando con altos	Normal	Normal o Baja

OLM: Oligomenorrea; Ov: Ovulatorios; FF: Fase Folicular; VM: Vaso Motores

FIGURA 23. DESCRIPCIÓN DE LAS FASES PROPUESTA POR PRIOR PARA EL TRANCURSO DE LA PERIMENOPAUSIA



Con los siguientes objetivos:

- Discutir la definición de períodos para el envejecimiento reproductivo en la mujer, debido a que no están debidamente documentados.
- Discutir la nomenclatura para la premenopausia.

La reunión en que se definieron los objetivos mencionados se realizó en Park City con veintisiete invitados participantes en un *workshop* denominado *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW).<sup>(31)</sup> Esta reunión fue patrocinada por la American Society for Reproductive Medicine, el National Institute on Aging y el National Institute of Child Health and Human Development, junto con la North American Menopause Society.

El *workshop* consistió en focalizar las presentaciones sobre:

- Ciclo menstrual
- Endocrinología
- Anatomía pélvica
- Síntomas en otros órganos
- Nomenclatura
- Investigaciones clínicas y básicas en relación a edad reproductiva

La conclusión de cada punto se aceptó con al menos el 70 % de la mayoría (hubo unanimidad en numerosos puntos discutidos).

Los signos y síntomas reproductivos con la edad parecen diferir con la raza, etnicidad, cultura, región geográfica de su hábitat, y el estado socio-económico de las mismas. Dadas estas consideraciones, el *workshop* se concentró en desarrollar un sistema de estatificación para todas las mujeres sanas que envejecen espontáneamente a una menopausia natural. Otra de las recomendaciones fue no aplicar este sistema de

estatificación en fumadoras, con masa corporal en los límites, < 18 kg/m<sup>2</sup> o > 30 kgm<sup>2</sup>, con ciclos irregulares, histerectomizadas o con anomalías ováricas o uterinas.

El sistema de estatificación desarrollado definió siete estadios; estadio -5 a -3 abarcando el intervalo reproductivo; estadio -2 y -1 la transición a la menopausia y el 1 y 2 la postmenopausia. La FIGURA 24 muestra un esquema de la estatificación propuesta por el STRAW.

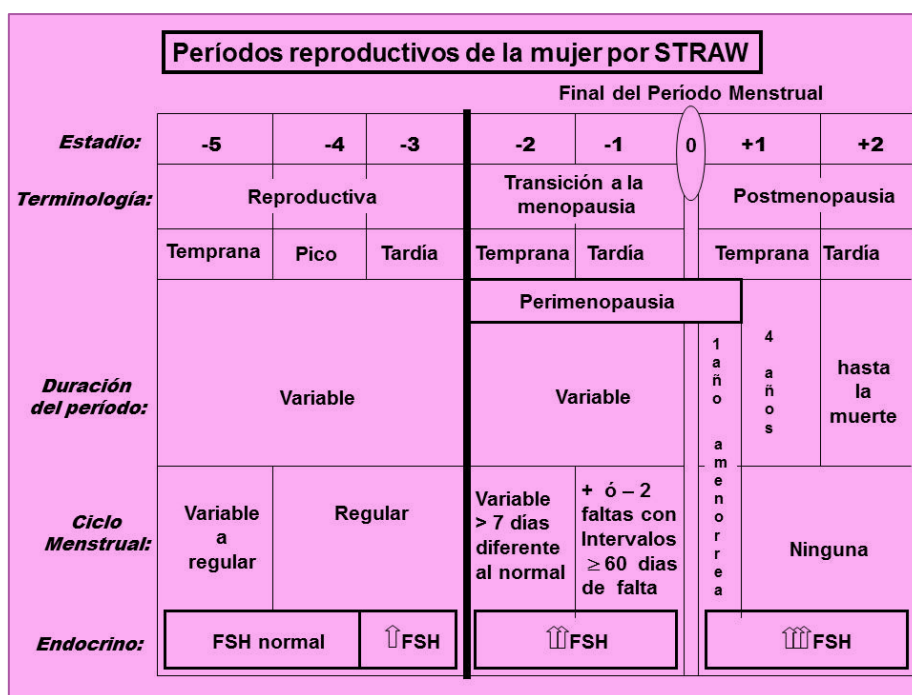


FIGURA 24. ESQUEMA DE ESTADIFICACIÓN PROPUESTO POR EL WORKSHOP STRAW

ADAPTADO DE SOULES Y COLS.

En conclusión, después de la menarca (estadio reproductivo temprano, -5) usualmente se necesitan varios años para que se establezcan los ciclos menstruales regulares. Los períodos ocurren entre 21 y 35 días. El pasaje a estadio -4 es gradual y muchas veces imperceptible pudiendo ocurrir intermitentemente ciclos anovulatorios o con fase lútea insuficiente.

**Hipótesis propuesta sobre los cambios hormonales en la transición a la menopausia:** en base a nuestros propios resultados y a los de la literatura se realizó la **FIGURA 25** la cual muestra los resultados de las diferentes hormonas evaluadas en los distintos estadios de la perimenopausia acorde a lo propuesto por **PRIOR.<sup>(28)</sup>** Es posible definir que en el estadio A se produce la disminución de las inhibinas; en el B el incremento de FSH con ciclos ovulatorios; en el C también aumenta la LH y la P4 con valores compatibles con ciclos ovulatorios o con insuficiencia lútea y finalmente en la fase D se produce un aumento significativo de ambas gonadotrofinas y ciclos anovulatorios. La IGF1 potencia la respuesta de P4 al estímulo con LH en las células de la granulosa y se inhibe desde el inicio de la transición a la menopausia coincidiendo con la disminución de la P4.

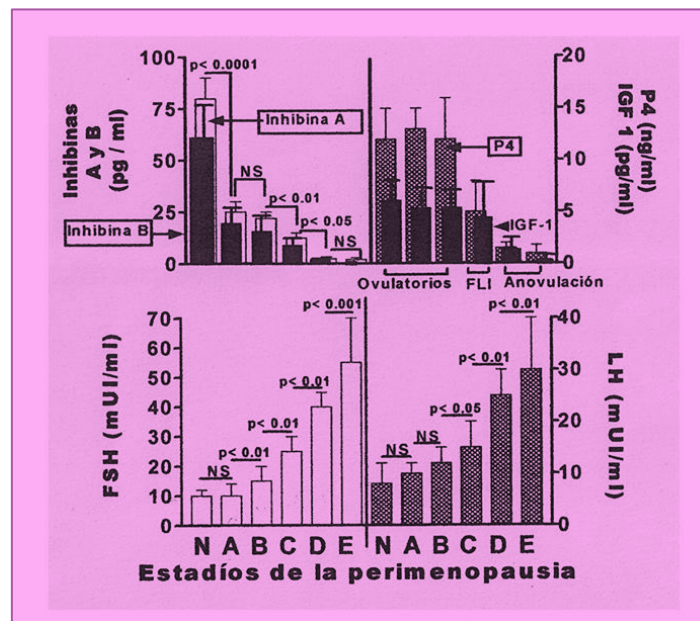


FIGURA 25. MODIFICACIONES DE PROGESTERONA (P4) DE DIVERSAS PROTEÍNAS EN MUJERES EN SU EVOLUCIÓN A LA MENOPAUSIA (ESTADÍO E), DESDE LA PRE-MENOPAUSIA (ESTADÍO N) Y A TRAVÉS DE LOS DISTINTOS ESTADÍOS EN LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA (ESTADÍOS A, B, C, Y D). ESTA GRÁFICA FUE ELABORADORA EN BASE A NUESTROS RESULTADOS<sup>(27)</sup> Y OTROS OBTENIDOS DE LA LITERATURA<sup>(28 y 31)</sup>

La **FIGURA 26** muestra un esquema interpretativo de la evolución de los cambios metabólicos ocurridos en el ovario y en el eje hipotálamo-hipofisario. Ha sido ampliamente documentado que las células luteinizadas de la granulosa presentan receptores para LH. Como se analizó en párrafos anteriores, la teca y la granulosa interactúan con la LH mediadas por sus receptores activando la proteína G, induciendo la formación de AMPc, produciendo andrógenos en la teca que se aromatizan en la granulosa. La FSH mediada por sus receptores en la granulosa produce inhibinas, IGF1 y aromatasa, enzima que transforma los andrógenos en estrógenos.

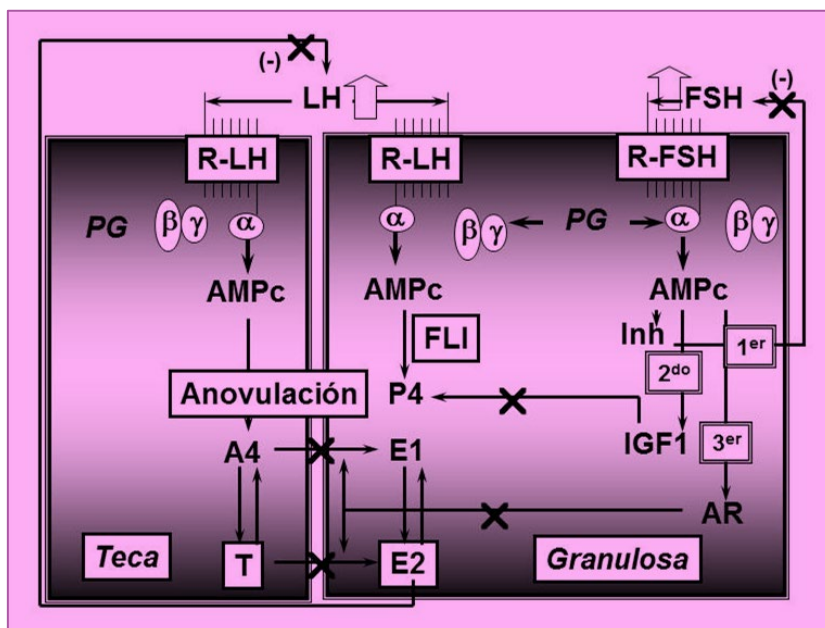


FIGURA 26. ESQUEMA SIMPLIFICADO DEL METABOLISMO HORMONAL EN LA FASE LÚTEA EN LAS CÉLULAS DE LA TECA Y DE LA GRANULOSA Y LA INTERRELACIÓN ENTRE AMBAS PARA PRODUCIR PROGESTERONA (P4), ESTRÓGENOS, ESTRADIOL (E2) Y ESTRONA (E1), PROVENIENTES DE LA AROMATIZACIÓN DE TESTOSTERONA (T) Y ANDROSTENODIONA (A4), RESPECTIVAMENTE Y EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA. LA FIGURA MUESTRA ADEMÁS LOS POSIBLES EVENTOS CRONOLÓGICOS EVOLUTIVOS QUE INDUCEN LA FALLA OVÁRICA PROGRESIVA. PRIMERO (1<sup>ER</sup>) LA DISMINUCIÓN DE INHIBINAS (INH), SEGUNDO (2<sup>DO</sup>) DE IGF1 Y TERCERO (3<sup>ER</sup>) LA AROMATASA (AR), PG: SIGNIFICA PROTEÍNA G Y SUS UNIDADES A, B Y Γ DISOCIADAS POR EL EFECTO INDUCIDO POR LA LH Y FSH AL UNIRSE A SUS RECEPTORES Y ACTIVAR LA PG

En síntesis, la cronología propuesta en estos estudios podría ser:

- a. El primer evento es una disminución de inhibina en los estadios iniciales de la perimenopausia, estadio -3, progresivo hasta el inicio de la menopausia. Paralelamente un incremento de FSH que hasta determinados niveles no altera los ciclos ovulatorios. La disminución de LH es posterior a la de FSH e inicia su incremento a partir del estadio -2.
- b. La disminución de IGF1 es paralela a la de la inhibina. Los ciclos ovulatorios son diagnosticados por los niveles de P4. En la etapa de la perimenopausia son del 92 %, van disminuyendo en paralelo con la inhibina B y la IGF1 hasta en el estadio -2 son solamente del 25 % y 50 % presentan fase lútea insuficiente. Evolucionan hasta anovulatorios en estadio -1. La disminución de la expresión de la aromatasa que resulta en la disminución de E2, induce el aumento de LH concomitantemente con la FSH.

Otros factores pudieran estar involucrados en estos procesos, particularmente la hormona anti mulleriana, que induce el control negativo sobre el desarrollo folicular. Otros factores que han sido postulados para el desarrollo folicular son el KIT-ligand y el bFGF. <sup>(32)</sup>

El KIT-ligand factor *stem cell* (también conocido como factor *stem cell* (SCF), KL, o *steel factor*, es una citoquina que se une al receptor c-Kit (CD117). Puede encontrarse como una proteína transmembrana o soluble. El gen que codifica al KIT-ligand en humanos está en el cromosoma 12q22-12q24. Las formas solubles y transmembrana se forman por *splicing* del mismo transcripto del RNA. La proteína desempeña un importante papel en la hematopoyesis durante el desarrollo embrionario y además se expresa en células germinales primordiales, espermatogonias y oocitos primordiales. <sup>(33)</sup>

FGF-*basic* (bFGF) es un componente crítico para el mantenimiento de las *stem cells* en cultivo, en los estados no diferenciados. Es un importante miembro de la familia heparina-proteína de unión. Controla la proliferación, diferenciación y migración de una variedad de tipos celulares de origen mesodérmico y neuroectodérmico.<sup>(34)</sup>

En la transición a la menopausia se demostró disminución de los niveles de inhibinas A y B y aumento de las activinas (aunque no en todos los trabajos). Estos resultados sugieren alteraciones o falta de expresión de la subunidad  $\alpha$ . Apoyan la teoría que el incremento de FSH podría deberse a la disminución en función de la edad de diversos factores, entre otros factores reguladores como la inhibina.

La propuesta es que el evento inicial en la transición a la menopausia sería la pérdida del *feedback* negativo de la inhibina y secundariamente una disminución de la reserva folicular.

## Menopausia

Es el estado que se produce fisiológicamente por la disminución natural de las hormonas reproductivas en la mujer, a la edad entre 40 y 50 años. La definición clínica recomendada es que hayan pasado doce meses desde la última menstruación: eso constituye el indicio más demostrativo de la menopausia.

Los síntomas más comunes son los sofocos y la sequedad vaginal. También pueden manifestarse trastornos del sueño. La combinación de estos síntomas puede causar ansiedad o depresión. La menopausia es un proceso natural y los tratamientos se enfocan en el alivio de los síntomas.

La menopausia no es el final de la vida, sino el comienzo de una etapa que ocupa casi la tercera parte de la vida femenina. Por otra parte, se

plantea que el climaterio no es el cese de la existencia, sino la etapa que deja abierta las puertas al disfrute de una nueva forma que debe cursar con menos tensión y menos carga.<sup>(35)</sup>

Como hemos descrito en párrafos anteriores, los síntomas de la menopausia están relacionados con disminución de estrógenos incluyendo disminución de la masa ósea e incremento del riesgo cardiovascular. (CONSENSO DE GINECOLOGÍA SOGIBA 2018).

Los principales cambios hormonales han sido descritos, pero como puede observarse en las publicaciones de nuestros estudios y de la mayoría de la literatura, son transversales retrospectivos.

A los efectos de poder demostrar que los distintos criterios empleados para la transición a la menopausia pudieran ser cuantificados en forma longitudinal los estudiamos en diecisiete pacientes, entre 40 y 47 años, evaluando los niveles hormonales en cuatro estudios de cada una de ellas, en períodos entre 6 y 12 meses, acorde a la consulta médica espontánea. La FIGURA 27 muestra los resultados obtenidos en los cuatro estudios, agrupados según la evolución durante el período de del estudio e identificado cada grupo de mujeres con diferentes símbolos.

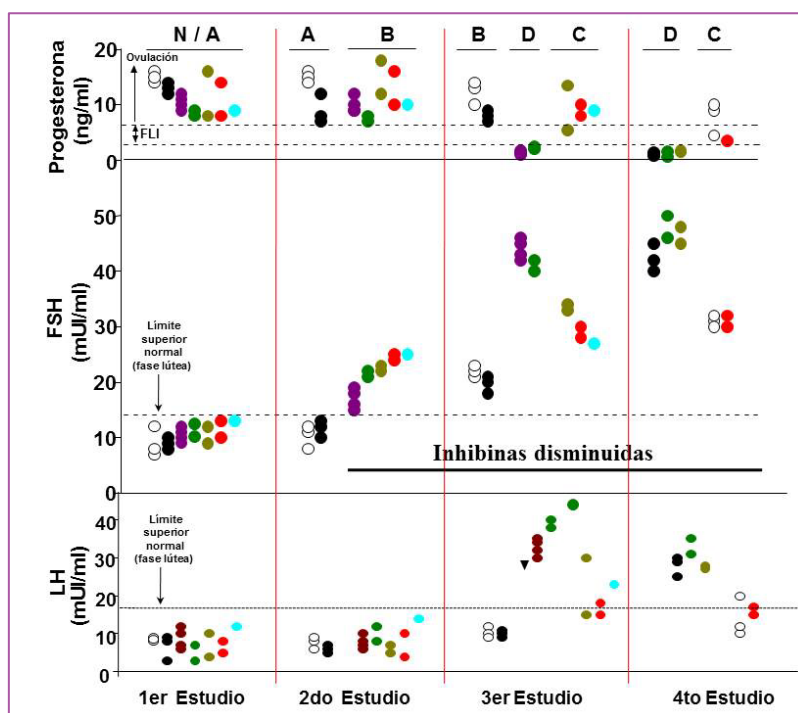


FIGURA 27. EVOLUCIÓN HORMONAL (FSH, LH Y P4) DURANTE LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA EN LA MISMA PACIENTE REALIZADO EN CUATRO ESTUDIOS CON INTERVALOS DE 6 A 12 MESES. LAS MUJERES QUE INGRESARON AL ESTUDIO TENÍAN CICLOS REGULARES OVULATORIOS Y NIVELES GONADOTRÓFICOS NORMALES. LOS RESULTADOS FUERON AGRUPADOS SEGÚN LA EVOLUCIÓN DURANTE EL PERÍODO DEL ESTUDIO E IDENTIFICADO CON DIFERENTES SÍMBOLOS. DADO QUE NO TENÍAMOS VALORES PREVIOS DE INHIBINA, EL GRUPO EN EL PRIMER ESTUDIO CORRESPONDÍA A N O A, SEGÚN LA ESTADIFICACIÓN DE PRIOR(28) (IZQUIERDA DE LA FIGURA). EN EL SEGUNDO ESTUDIO (IZQUIERDA DE LOS DOS CANALES CENTRALES), TODAS LA MUJERES PRESENTABAN NIVELES NORMALES DE P4 Y DE LH (A), PERO ONCE TUVIERON FSH AUMENTADA (B). SEIS DE ELLAS OVULATORIAS, CORRESPONDÍAN AL GRUPO A Y LAS RESTANTE AL B. EN EL TERCER ESTUDIO (DERECHA DE LOS DOS CANALES CENTRALES) TODAS TENÍAN AUMENTADA LA FSH. EN SEIS, LA LH FUE NORMAL Y EN LAS ONCE RESTANTES AUMENTADAS. RESPECTO A LA P4, SEIS DE LAS PACIENTES CON FSH AUMENTADA LOS NIVELES FUERON ANOVULATORIOS (D), LAS OTRAS CINCO VALORES COMPATIBLES CON OVULACIÓN (C). LAS RESTANTES CINCO PACIENTES CON LH NORMAL Y FSH AUMENTADA FUERON OVULATORIAS. EN EL CUARTO ESTUDIO (DERECHA DE LA FIGURA) TODAS TENÍAN LH Y FSH AUMENTADAS; SIETE DE ELLAS ANOVULATORIAS (D), LAS RESTANTES OVULATORIAS (C). NÓTESE QUE LAS MUJERES ANOVULATORIAS CORRESPONDIERON A AQUELLAS CON VALORES MÁS ALTOS DE LAS GONADOTROFINAS. CUATRO MUJERES (CUADRADOS BLANCOS) Y UNA (TRIÁNGULO BLANCO) FUERON INCLUIDAS AL CUARTO ESTUDIO POR HABER ASISTIDO A LA CONSULTA CON UN AÑO DE AMENORREA



En el primer estudio y por el criterio de inclusión, las diecisiete mujeres fueron ovulatorias normo-gonadotróficas. En el segundo estudio, todas fueron ovulatorias con niveles normales de LH. Dentro de estas pacientes en un subgrupo se incrementaron los valores de FSH, acorde al concepto de que la evolución se inicia con aumento de FSH, por disminución de inhibinas, no evaluadas en este estudio. Estos resultados confirman que los mecanismos de regulación de la LH y FSH son diferentes.

En el tercer estudio todas las pacientes presentaron aumento de FSH. Respecto a la LH, cinco mantuvieron valores normales. Las mujeres fueron ovulatorias excepto aquellas con valores de FSH superiores a 30 mUI/ml y LH superior a 25 mUI/ml. Esto confirma resultados previos donde postulamos esos valores de corte máximo como índice de posible ovulación.

En el cuarto estudio, todas las pacientes fueron hiper-gonadotróficas,. Respecto a ciclos anovulatorios los resultados confirman que se produjeron en aquellas mujeres con valores superiores de LH y FSH.

Este estudio corrobora la estatificación en el transcurso a la menopausia postulado por **PRIOR,<sup>(28)</sup>** entendiendo que podría ser de utilidad clínica en el seguimiento del ciclo reproductivo en mujeres de más de 40 años.

El envejecimiento afecta el estado reproductivo en diferentes grados. Como hemos desarrollado en este capítulo, en las mujeres postmenopáusicas aumentan significativamente las gonadotrofinas con una disminución de la función estrogénica del ovario.

Si bien esto está debida y ampliamente documentado, no había una información sistemática de las características del aumento de las gonadotrofinas. A los efectos de aclarar este fenómeno evaluamos en

mujeres post-menopáusicas las concentraciones y las fluctuaciones episódicas de LH y FSH en cuatro grupos de mujeres:

1. Entre 60 y 70 años (n=11)
2. Entre 70 y 80 años (n= 22)
3. Entre 80 y 90 años (n= 31)
4. Entre 90 y 100 años (n= 8)

Las concentraciones de las gonadotrofinas fueron comparadas con los valores normales previamente comunicados en colaboración con el grupo de Endocrinología del Instituto Nacional de la Nutrición en México.<sup>(20)</sup>

También valoramos las fluctuaciones episódicas de LH y FSH en una paciente de cada grupo, en muestras de sangre extraídas a través de una venoclisis, cada 15 minutos por 150 min, al cabo del cual se administraron por vía endovenosa 100 µg de Gn-RH.<sup>(36)</sup>

La media ± ES de los niveles en suero de las 72 mujeres fueron para LH y FSH: 93.9±5.4 y 132±5.6 mUI/ml, respectivamente. No se obtuvieron diferencias entre los cuatro grupos evaluados (FIGURA 28, izquierda).

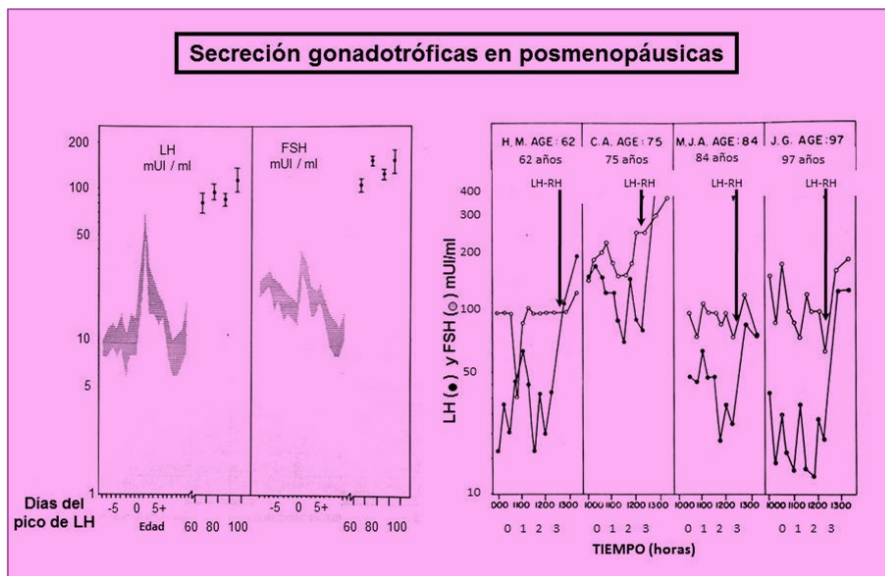


FIGURA 28. IZQUIERDA: NIVELES CIRCULANTES DE LH Y FSH (MEDIA  $\pm$  ES) EN CUATRO GRUPOS DE MUJERES MENOPÁUSICAS CLASIFICADAS ACORDE A LA DÉCADA DE LA VIDA A PARTIR DE LOS 60 AÑOS. COMPARATIVAMENTE SE MUESTRAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL CICLO MENSTRUAL NORMAL. DERECHA: FLUCTUACIONES EPISÓDICAS DE LAS GONADOTROFINAS CIRCULANTES Y RESPUESTA HIPOFISARIA A LA ADMINISTRACIÓN EXÓGENA DE GnRH EN UNA MUJER MENOPÁUSICA EN CADA DÉCADA DE LA VIDA ENTRE 60 Y 100 AÑOS

En el estudio de los pulsos los resultados mostraron que en tres de las cuatro mujeres se obtuvieron pulsos simultáneos entre ambas gonadotrofinas. La administración de GnRH indujo un significativo incremento de LH, 4,1 veces y de menor magnitud también para FSH, 1,6 veces. No hubo diferencias significativas entre las cuatro pacientes evaluadas (FIGURA 28, derecha).

Los resultados obtenidos demuestran que la reserva hipofisaria de gonadotrofinas no es una función dependiente de la edad en las mujeres añosas.

Desde que NANKIN y TROEN demostraron la existencia de fluctuaciones ultradianas de las gonadotrofinas,<sup>(37)</sup> numerosos laboratorios han comunicado el patrón oscilatorio de las gonadotrofinas en diversas

situaciones fisiopatológicas. Debido a la rapidez del inicio de los incrementos se cambió el nombre fluctuaciones episódicas por pulsátiles.

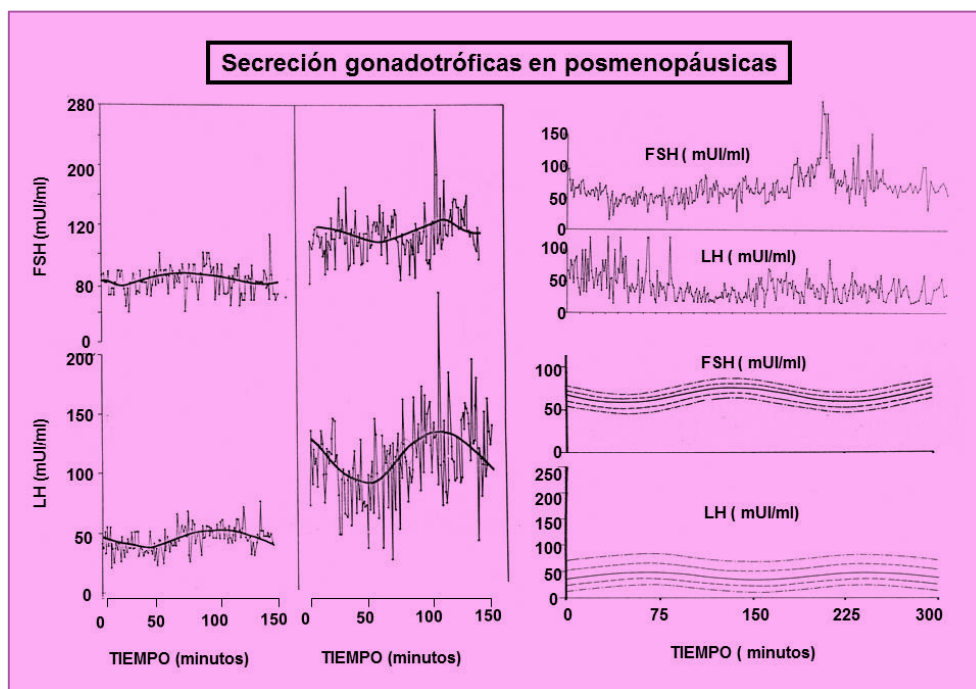
Estudiamos la existencia en breve períodos de tiempo de pulsos dentro del patrón pulsátil ultradiano. El ritmo ultradiano es un ciclo que está presente mientras estamos despiertos y dormidos. Este ciclo fue descubierto por **NATHANIEL KLEITMAN**, un investigador del sueño. Fue el autor del célebre libro en el año 1939 *Sleep and Wakefulness* (Sueño y vigilia) y es considerado el padre de la investigación estadounidense sobre el sueño. Al lado de su estudiante de posgrado **EUGENE ASERINSKY**, descubrió el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (también sueño REM, del inglés *rapid eye movements*) y demostró que está correlacionado con la actividad eléctrica del cerebro durante las ensoñaciones. Este descubrimiento dio la base para numerosos fenómenos biológicos del cerebro, entre otros la pulsatilidad hormonal en condiciones de vigilia y de sueño.

Para el desarrollo del estudio se evaluaron en tres mujeres post menopáusicas las concentraciones de LH y FSH en muestras de sangre tomadas a través de un catéter endovenoso, cada minuto por 150 minutos en dos de ellas y por 300 minutos en la restante. Las primeras cincuenta muestras de una de las mujeres se realizaron en dos oportunidades con un mes de diferencia. Todas las muestras fueron analizadas por RIE por duplicado y a dos diluciones para corroborar el paralelismo con la curva estándar.<sup>(38)</sup>

La evaluación estadística del ritmo se realizó usando una regresión sinoidal por medio de una regresión lineal de dos variables en programa Olivetti P 101.<sup>(38)</sup>

Los resultados obtenidos mostraron niveles aumentados de ambas gonatropinas en las tres mujeres estudiadas. Se obtuvieron significativas

fluctuaciones minuto a minuto como se muestra en la **FIGURA 29**. Los resultados obtenidos en las muestras tomadas cada 2 minutos en la tercera mujer no tuvieron diferencias con los obtenidos a cada 1 minuto. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en los resultados obtenidos en dos ensayos diferentes (**FIGURA 30**).



**FIGURA 29.** FLUCTUACIONES MINUTO A MINUTO EN LOS NIVELES CIRCULANTE DE LH Y FSH EN TRES MUJERES MENOPÁUSICAS (IZQUIERDA). EN DOS DE ELLAS LAS MUESTRAS DE SANGRE SE EXTRAJERON POR 150 MINUTOS Y EN LA RESTANTE (DERECHA, ARRIBA) POR 300 MINUTOS. A LA IZQUIERDA DE LA FIGURA SOBREPUESTA A LAS CONCENTRACIONES DE AMBAS DONADOTROFINAS SE MUESTRAN LAS CURVAS QUE RESULTAN DE LA REGRESIÓN SINOIDAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS DOS MUJERES ESTUDIADAS POR 150 MINUTOS. A LA DERECHA EN EL PANEL CENTRAL E INFERIOR SE MUESTRA LA MEDIA LINEAL Y 2 DS, LÍNEAS SUPERIORES E INFERIORES DE LA REGRESIÓN SINOIDAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA TERCERA MUJER ESTUDIADA

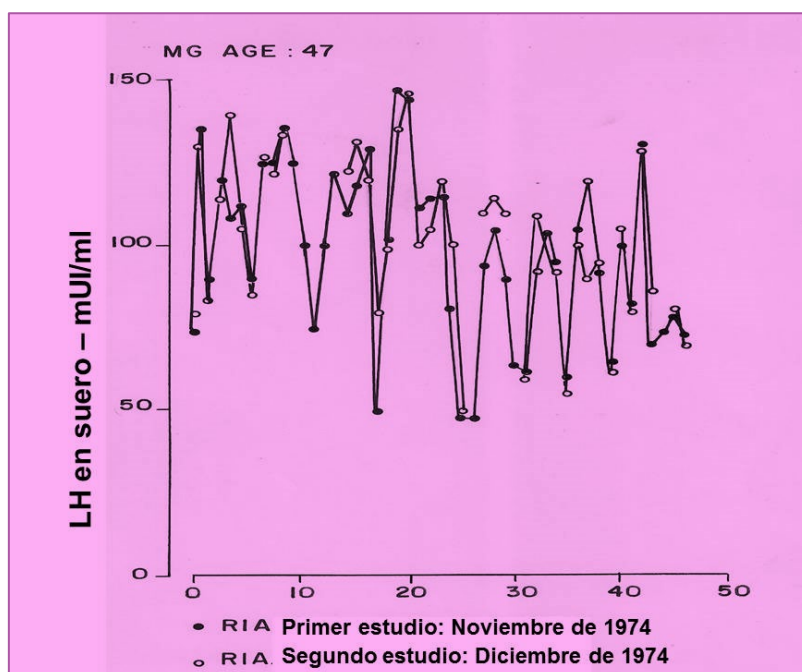


FIGURA 30. RESULTADOS DE LH EN LAS PRIMERAS 50 MUESTRAS DE UNA DE LAS MUJERES ESTUDIADAS EN DOS ENSAYOS DIFERENTES CON INTERVALO DE 30 DÍAS

El análisis de regresión cuando los datos incluyen los límites de confianza acorde al error intrínseco del RIE y por diluciones, en los ensayos se obtiene un gráfico que se asemeja a una onda sinusoidal.

Debido a las grandes oscilaciones frecuentes no se pudo calcular la vida media aunque se reveló un ritmo ultradiano o circoral.

Desde el punto de vista clínico deben tenerse en cuenta estas importantes fluctuaciones a los efectos de no tomar decisiones diagnósticas con una sola determinación.

La secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) estimula la síntesis y liberación de FSH y LH en los gonadotropos hipofisarios. La GnRH actúa uniéndose a su receptor, se activan diferentes cascadas de señalización y mecanismos de transcripción, dependiendo de la variación en la frecuencia de pulso de GnRH para estimular la síntesis y liberación de FSH y LH. Si bien los

cambios en la frecuencia del pulso de GnRH pueden explicar parte de la regulación diferencial de FSH y LH, otros factores, como la activina, la inhibina y los esteroides sexuales, también contribuyen a la producción de gonadotropina.<sup>(39)</sup>

Desde el punto de vista clínico, en el futuro se deberá ofrecer la posibilidad de evaluar estos factores además de las gonadotropinas para una mejor comprensión de la menopausia, para facilitar el tratamiento que mejore la calidad de vida de las mujeres.

## Bibliografía

- (1) GUAL C, SCAGLIA HE, MIDGLEY JR RA, ALCOCER J, ECHEVERRIA-RIVAS Y, LICHTENBERG, RJ. Regulatory effects of steroids on the Pituitary Response to LH-RH. *Steroid Biochem.* 1975;6(6):1067-1074. <[https://doi.org/10.1016/0022-4731\(75\)90351-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(75)90351-9)>
- (2) VANTMAN D, VEGA M. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2010;21(3):348-362. <[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70545-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70545-9)>
- (3) ROSS MH, PAWLINA W. *Histología, Texto y Atlas.* Capítulo 23: Aparato genital femenino. Editorial Médica Panamericana; 2007; pp. 831-834.
- (4) MCGEE EA, HSUEH AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev.* 2000;21(2):200-214. <<https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394>>
- (5) VOET D, VOET JG. *Características de las lipoproteínas plasmáticas.* Bioquímica, 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- (6) YEN SSC, JAFFE RB, BARBIERI RL. Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Fourth Edition. W. B. Saunders Company; 1999.
- (7) HSUEH AJW, BILLIG H, TSAFRIRI A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev.* 1994;15(6):707-724. <<https://doi.org/10.1210/edrv-15-6-707>>
- (8) KOMATSU K, MASUBUCHI S. Observation of the dynamics of follicular development in the ovary. *Reprod Med Biol.* 2017;16(1):21-27. <<https://doi.org/10.1002%2Frm2.12010>>

- (9) HU L, GUSTOFSON RL, FENG H, LEUNG PK, MORES N, KRSMANOVIC LZ, CATT KJ. Converse Regulatory Functions of Estrogen Receptor- $\alpha$  and - $\beta$  Subtypes Expressed in Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Mol Endocrinol*. 2008;22(10):2250-2259. <<https://doi.org/10.1210/me.2008-0192>>
- (10) COHEN P, PEEHL DM, LAMSON G, ROSENFELD RG. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(2):401-407. <<https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-401>>
- (11) TWIGG SM, BAXTER RC. Insulin-like Growth Factor (IGF)-binding Protein 5 Forms an Alternative Ternary Complex with IGFs and the Acid-labile Subunit. *J Biol Chem*. 1998;273(11):6074-6079. <<https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6074>>
- (12) LEONG SR, BAXTER RC, CAMERATO T, DAI J, WOOD WI. Structure and Functional Expression of the Acid-Labile Subunit of the Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Complex. *Mol Endocrinol*. 1992;6(1):870-876. <<https://doi.org/10.1210/mend.6.6.1379671>>
- (13) LOSOS JB, RAVEN PH, JOHNSON GB, SINGER SR. *Biology*. New York: McGraw-Hill; 2002. pp. 1207–1209.
- (14) GRAY HD. *The Ovum. Anatomy of the human body*. Philadelphia: Bartleby.com, 2000.
- (15) ECOCHARD R, GOUGEON A. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women. *Human Reproduction*. 2000;15(4):752-755. <<https://doi.org/10.1093/humrep/15.4.752>>
- (16) Multiple Pregnancy: Twins or More. Topic Overview. WebMD Medical Reference from Healthwise; 2007. <<https://www.webmd.com/baby/risks-linked-with-twin-births>>
- (17) NEVORAL J, ORSÁK M, KLEIN P, PETR J, DVOŘÁKOVÁ M, WEINGARTOVÁ I, VYSKOČILOVÁ A, ZÁMOSTNÁ K, T. KREJČOVÁ T, JÍLEK F. Cumulus cell expansion, its role in oocyte biology and perspectives of measurement: a review. *Scientia Agriculturae Bohemica*. 2014;45(4):212-225. <<https://doi.org/10.1515/sab-2015-0002>>
- (18) ROSENFELD CS, WAGNER JS, ROBERTS MR, LUBAHN DB. Intraovarian actions of oestrogen. *Reproduction*. 2001;122:215-226. <<https://doi.org/10.1530/rep.0.1220215>>
- (19) BAGNJUK K, MAYERHOFER A. Human Luteinized Granulosa Cells—A Cellular Model for the Human Corpus Luteum. *Front Endocrinol*. 2019;10:452-474. <<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00452>>



- (20) PEREZ PALACIOS G, IRAMAIN CA, CASTAÑEDA E, ROJO B, LONG D, SCAGLIA HE, GUAL C. Plasma profile of pituitary gonadotropins and ovarian steroids in the normal menstrual cycle. *Rev Invest Clín.* 1973;25:305-313.
- (21) PEREZ PALACIOS G, IRAMAIN C, CASTAÑEDA E, ROJO B, LONG DW, SCAGLIA HE, GUAL C. Plasma profile of pituitary gonadotropins and ovarian steroids in women during 17-acetoxy-methyl-19-norprogesterone administration. *Contraception.* 1975;12(1):37-43. <[https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(75\)80034-5](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(75)80034-5)>
- (22) YEN SSC. The human menstrual cycle: neuroendocrine regulation en Reproductive Endocrinology. Yen y Jaffe, Saunder Company; 1978, 3ra edición. Capítulo 8, pp. 273-308.
- (23) STRAUSS III JF, GURPIDE E. The endometrium: Regulation and dysfunction en Reproductive Endocrinology. Yen y Jaffe, Saunder Company; 1978, 3ra edición. Capítulo 9, pp. 309-356.
- (24) SCAGLIA HE, LORUSSO A, SCAGLIA J. Cáncer de mama invasivo. aspectos clinicos, moleculares y geneticos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2005;42(1):28-54. <<http://www.raem.org.ar/numeros/2005-vol42/numero-01/4scaglia.pdf>>
- (25) PATEL B, ELGUERO S, THAKORE S, DAHOUD W, BEDAIWY M, MESIANO S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update.* 2015;21(2):155-173. <<https://doi.org/10.1093%2Fhumupd%2Fdmu056>>
- (26) WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1996). Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa: informe de un Grupo Científico de la OMS. Organización Mundial de la Salud. <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/41984>>
- (27) VALMAN BR, ALOSILLA A, COLOMBANI ME, AQUILANO DR, ZYLBERSZTEIN CC, SCAGLIA HE. Características hormonales y reproductivas en mujeres durante el periodo de transición a la menopausia. (Comunicación libre 00017). II Congreso Argentino de Climaterio. Enfoques para la Salud de la mujer del siglo XXI. Hormonoterapia. Buenos Aires, octubre de 1996.
- (28) PRIOR FC. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transicion. *Endocrine Reviews.* 1998;19:397-428. <<https://doi.org/10.1210/edrv.19.4.0341>>
- (29) KLEIN NA, ILLINGWORTH PJ, GROOME NP, MC NEILLY AS, BATTAGLIA AS, SOULES MR. Decrease inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in

- older ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2472-2445. <<https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675606>>
- (30) PRIOR JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. *Endocrine.* 2005;26(3):297-300. <<https://doi.org/10.1385/endo:26:3:297>>
- (31) SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E, REBAR R, SANTORO N, UTIAN W, WOODS N. Executive summary: Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874-878. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02909-0)>
- (32) JONARD S, DEWAILLY D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update.* 2004;10:107-117. <<https://doi.org/10.1093/humupd/dmh010>>
- (33) GEISLER EN, LIAO M, BROOK JD, MARTIN FH, ZSEBO KM, HOUSMAN DE, GALLI SJ. Stem cell factor (SCF), a novel hematopoietic growth factor and ligand for c-kit tyrosine kinase receptor, maps on human chromosome 12 between 12q14.3 and 12qter. *Somat Cell Mol Genet.* 1991;17(2):207-214. <<https://doi.org/10.1007/bf01232978>>
- (34) FITZGERALD K, O'NEILL L, GEARING A, CALLARD R. *The Cytokine Factsbook and Webfacts* 2nd Edition. Academic Press; 2001.
- (35) CAPOTE BUENO MI, SEGREDO PÉREZ AM, GÓMEZ ZAYAS O. Climaterio y menopausia. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2011;27(4). <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400013)>
- (36) SCAGLIA HE, MEDINA M, PINTO-FERREIRA AL, VAZQUEZ G, GUAL C, PÉREZ PALACIOS G. Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. *Acta Endocrinol.* 1976;81(4):673-679. <<https://doi.org/10.1530/acta.0.0810673>>
- (37) NANKIN HR, TROEN P. Repetitive luteinizing hormone elevation in serum of normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33(3):558-565. <<https://doi.org/10.1210/jcem-33-3-558>>
- (38) MEDINA M, SCAGLIA HE, VAZQUEZ G, ALATORRE S, PÉREZ PALACIOS G. Rapid oscillation of circulating gonadotropins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(5):1015-1019. <<https://doi.org/10.1210/jcem-43-5-1015>>
- (39) STAMATIADIS GA, KAISER UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:131-141. <<https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>>

- (40) MARGULIES M, VOTO LS, ENCABO J, SIMON JM, AQUILANO D, ZYLBERSZTEIN C, SCAGLIA HE. Inducción de retroalimentación negativa y positiva de LH por diversas dosis de estradiol. *Obstetricia y Ginecología Latinoamericanas*. 1980;38:38-45.



# Ginecología ambulatoria

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

El advenimiento de la Ginecología Ambulatoria permite incrementar la eficiencia y eficacia de los procedimientos de la especialidad en un contexto accesible. La calidad de atención se fortalece mediante la posibilidad resolutive en diagnóstico y tratamiento de patologías de la mujer en sus distintos ciclos vitales y en un medio que implica inmediatez y celeridad tanto en el aspecto diagnóstico como en la terapéutica, a través de establecimientos de corta estadía, minimizando complicaciones como la infección hospitalaria.

## Palabras clave

Ginecología; ginecología ambulatoria; prevención.

## Introducción

Toda persona tiene derecho a la salud. Es una situación que debería ser y reconocerse, al menos, como una verdadera simbiosis entre Estado y población, medida en obligaciones y derechos, respectivamente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el derecho a la salud como «un estado de completo bienestar físico, mental y social» y no meramente la «ausencia de enfermedad o dolencia».

Esta definición implica asimismo el derecho al control de la salud y el cuerpo de cada uno, incluyendo la libertad sexual y reproductiva.

Considerar la salud como un derecho individual, un bien común y como elemento fundamental de la seguridad humana implica generar condiciones en las cuales todos puedan vivir lo más saludablemente posible. Esto significa disponibilidad de servicios de salud, condiciones de trabajo saludables y seguras.

Aunque la pandemia ha puesto a prueba los sistemas de atención médica, también brinda, a los médicos del ámbito ambulatorio, oportunidades para ampliar la atención a las poblaciones vulnerables en formas que antes se subutilizaban, mejorando así la equidad en la salud.

## ¿Por qué ginecología ambulatoria?

Las prestaciones que se otorguen en ginecología deben tener el objetivo primario de satisfacer las necesidades de la demanda. Los niveles de atención permiten al sistema de salud mejorar la calidad prestacional y uno de ellos es la Medicina Ambulatoria.

Por tratarse de una especialidad que involucra los distintos ciclos vitales de la mujer, la ginecología transcurre desde la adolescencia hasta

la postmenopausia. Y crecientemente involucra una etapa que merece atenderse: la senectud.

Hoy, con una expectativa de vida creciente, va más allá e incluye en la salud de la mujer la ginecogeriatría o gerontoginecología.

Pero es menester que para lograr los estándares de calidad de atención ideales se desarrolle la *ginecología ambulatoria*, sistema que a través del primer nivel de atención implica:

- Diagnóstico temprano
- Tratamiento oportuno
- Descenso de la morbimortalidad

Estos tres parámetros redundan en mejorar las desigualdades en la asistencia médica.

## Epidemiología

El perfil epidemiológico de la población femenina muestra la necesidad de implementar acciones en salud que prioricen las patologías prevalentes. Muchas de ellas se tornan problemas de salud pública, entre otras:

- El cáncer ginecológico y mamario
- Las infecciones de transmisión sexual
- El SUA (sangrado uterino anormal)
- La anticoncepción
- Las alteraciones endocrino-ginecológicas y su impacto
- La violencia de género
- La infertilidad

Estas situaciones requieren de una resolución inmediata y es menester para ello definir conductas organizacionales que permitan allanar todo tipo de escollos a la hora de:

- Diagnosticar
- Tratar
- Rehabilitar

La ginecología ambulatoria surge entonces como un modelo a valorar por la inmediatez de sus acciones, que comprenden:

- Medicina ambulatoria diagnóstica, con recursos elementales y accesibles
- Tratamiento mínimamente invasivo con alta temprana
- Seguimiento de casos en forma regular
- Acceso a la medicina de complementariedad acorde a las patologías reveladas y tratadas primariamente en ginecología

## **Objetivos**

- Mantener a las personas en el menor tiempo espacial y afectivo
- Objetivar la disponibilidad cama/horario programado
- Incrementar accesibilidad para los casos predeterminados para hospital de día
- Disminuir la posibilidad de infecciones hospitalarias
- Establecer corta estadía según la patología diagnosticada

## Desarrollo de un programa de ginecología ambulatoria

Todo programa de ginecología ambulatoria deberá incluir:

- Sector ambulatorio de consulta externa
- Sector de internación de corta estadía

En el Centro de la Mujer del Hospital Italiano de La Plata desarrollamos nuestra actividad profesional con un diseño de:

- Bloque de consultorios externos
- Demanda espontánea de consultas
- Patología del tracto genital inferior (TGI)

Se desarrolla metodológicamente:

- Citología oncológica (técnica de Papanicolaou), videocolposcopia
- Evaluación del tracto genital inferior y periano
- Endocrinología ginecológica y climaterio
- Adolescencia
- Piso Pelviano/Uroginecología
- Oncología ginecológica
- Medicina reproductiva
- Mastología
- Anticoncepción
- Consejería preconcepcional



**Programa Permanente de Detección del Cáncer Genito-mamario y factores de riesgo asociado:** desde 2010 se realiza este programa que, a la fecha, se asocia al Programa de Chequeo Rápido del Hospital Italiano y en el que se realiza el examen ginecológico, mamario, práctica de Papanicolaou y colposcopia. Se indica, según grupo etáreo y diagnóstico presuntivo: mamografía, ecografía mamaria y ecografía ginecológica. Se consignan todos los datos que relacionan factores de riesgo para cáncer ginecológico y mamario, incluyendo los factores de riesgo asociados: obesidad, cáncer de colon, HTA, diabetes, síndrome metabólico. Se consignan: peso, talla (IMC) y registro de tensión arterial.

La ponderación de estos factores permite que las pacientes tengan accesibilidad inmediata a servicios de otras especialidades con los que se mantiene una interrelación permanente y permite mejorar de esa forma la calidad de atención de las mujeres consultantes.

La especialidad obstetricia realiza sus actividades con prácticas específicas como también lo hace la especialidad mastología.

**Bloque de Cirugía Ambulatoria:** con el objetivo de homogeneizar las prácticas quirúrgicas ambulatorias, el Hospital Italiano La Plata dispone de un área denominada Hospital Polivalente con internación de corta estadía y un área quirúrgica dotada de dos quirófanos en los que se realizan las siguientes prácticas de ginecología:

- Procedimientos de vulva, vagina y cuello uterino (asa de Leep)
- Histeroscopia diagnóstica y terapéutica
- Laparoscopia ginecológica para patología benigna, anexial y uterina
- Cirugía mamaria (área de Mastología)

Sin duda que la cirugía ambulatoria, en este caso ginecológica, ofrece la ventaja de un proceso de alta temprana y recuperación domiciliaria con control monitoreado de evolución.

La inclusión de las actividades de Ginecología Ambulatoria dentro de las instalaciones de un hospital tiene la posibilidad de asistir a todas las complicaciones o situaciones previsibles o imprevisibles en el contexto hospitalario.

El control de egresos implica un proceso de extensión de cuidados que requiere de la observación y dictado de pautas de alarma a efectos de asegurar la calidad de atención.

## Disposición ministerial en Argentina

En la Resolución 1712/2005, el Ministerio de Salud de la República Argentina se define la Cirugía Ambulatoria de la siguiente forma:

Art. 2º - Entiéndase por Cirugía Menor Ambulatoria a los procedimientos quirúrgicos menores que se realizan con anestesia local y que, sin ningún período de recuperación, permiten al paciente retirarse del consultorio o centro en forma inmediata.

Art. 3º - Entiéndase por Cirugía Mayor Ambulatoria a la modalidad de prestación del servicio quirúrgico realizada con anestesia local, regional o general, que requiere que el paciente reciba cuidados post-operatorios poco intensivos, y cuya duración no podrá ser mayor a SEIS (6) horas, por lo que no necesitan internación y que cumplido el período de recuperación son derivados a su domicilio. Estos procedimientos son realizados dentro de un horario establecido en la Resolución 911/04 del Ministerio de Salud y Ambiente. Con una mirada más amplia, la cirugía ambulatoria es un tipo de práctica médica que puede ser definida desde diferentes enfoques de la prestación de los servicios de salud. En sí misma es un modelo de atención médica.

## Acreditación y estándares

La acreditación de los centros de medicina ambulatoria en Argentina corre por cuenta de diferentes entidades. Una de ellas es el Instituto Tecnológico de Acreditación de Establecimientos de Salud (ITAES), en el que califican a distintas instituciones de salud desde la planta física hasta el proceso asistencial y el nivel de satisfacción de los usuarios.

La acreditación del ITAES no tiene carácter obligatorio, aunque su reconocimiento otorgue prestigio y confiabilidad a cualquier institución. En nuestro país, para habilitar cualquier institución de salud, se requiere cumplir con las reglamentaciones del Ministerio o Secretaría de Salud de cada provincia, que se rigen por el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, dictadas por la Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, del Ministerio de Salud, Gobierno de la Nación.

Éstas son normas que sólo establecen el umbral mínimo necesario para un correcto funcionamiento. Los funcionarios de Fiscalización, dependientes de las respectivas secretarías de Recursos Físicos en Salud de cada ministerio son los encargados de autorizar, categorizar y habilitar los establecimientos.

### Estándares

Tomando como referencia al ITAES podemos mencionar las siguientes referencias que determinarán estándares a la hora de la acreditación, entre otras:

- Organización institucional
- Aspectos legales
- Recurso humano
- Planta física
- Sistema de información

## Recomendaciones finales

La medicina del siglo XXI está inserta en un sistema socio-sanitario dinámico, donde la relación costo/beneficio debe evaluarse en cada acto médico.

La implementación de programas de promoción y prevención de patologías prevalentes redundará en diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos que minimicen el gasto en salud y fortalezcan la calidad de atención.

No cabe duda de que progresivamente los estándares que califican a las instituciones sanitarias advertirán qué cambios o modificaciones deberán aplicarse, a partir de una evaluación permanente y dinámica.

La sociedad actual requiere de un modelo médico accesible, estable y que ofrezca soluciones a quienes accedan a él.

## Bibliografía

- (1) COHEN M, POWELL A, COLLEMAN J, KELLER JM, LIVINGSTON A, ANDERSON AR. Special ambulatory gynecologic considerations in the era of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and implications for future practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):372-378. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.006>>
- (2) ARDIZZONE V, SOSA S. *Centros de cirugía ambulatoria. Modelo «a la medida» de su tiempo.* Monografía, Universidad Nacional de Lanús; 2013. <<https://aadaih.org.ar/get/monografias/Monografia-Centro-de-Cirugia-Ambulatoria.pdf>>
- (3) INSTITUTO TECNOLÓGICO DE ACREDITACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE SALUD (ITAES). *Manual para la acreditación de establecimientos de atención de agudos.* Segunda Edición Electrónica. ITAES; 2018. <[https://www.academia.edu/35287927/Establecimientos\\_de\\_Atenci%C3%B3n\\_de\\_Agudos](https://www.academia.edu/35287927/Establecimientos_de_Atenci%C3%B3n_de_Agudos)>

- (4) FORESTIERI O, FORESTIERI L, BLANCO J, DI MEGLIO P. Programa de detección del cáncer génito mamario y patologías prevalentes asociadas. Facultad de Ciencias Médicas UNLP, Jornadas SECYT; 2017.
- (5) ACCREDITATION ASSOCIATION FOR AMBULATORY HEALTH CARE (AAHC). *Accreditation Handbook for Ambulatory Health Care*. AAHC; 2016. <<https://www.scantronassessment.com/idev/guidelines/ccnresources/AAHC%20Accreditation%20Handbook%20for%20Ambulatory%20Health%20Care%202016.pdf>>
- (6) WHITE PF. Criteria for fast-tracking outpatients after ambulatory surgery. *J Clin Anesth*. 1999;11(1):78-79. <[https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(98\)00119-6](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(98)00119-6)>
- (7) SIERRA E. Cirugía mayor ambulatoria y cirugía de corta estancia. Experiencias de una década y perspectivas para el futuro. *Cir Esp*. 2001;69(4):337-339. <<https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-cirugia-mayor-ambulatoria-cirugia-corta-S0009739X01717514>>
- (8) KORTTILLA K. Home-readiness after day surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(s105):95-96. <<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04282.x>>
- (9) MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Resolución 65/2015. <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-65-2015-257649>>
- (10) CULLEN KA, HALL MJ, GOLOSINSKIY A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report*. 2009;28;(11):1-25. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19294964/>>



# Abordaje de la consulta en ginecología infanto juvenil

**DOLORES OCAMPO**

UNIDAD DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL  
HOSPITAL DE NIÑOS «SUPERIORA SOR MARÍA LUDOVICA» (LA PLATA)  
CÁTEDRA DE PEDIATRÍA A, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)  
CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA B, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

**GISEL RAHMAN**

UNIDAD DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL  
HOSPITAL DE NIÑOS «SUPERIORA SOR MARÍA LUDOVICA» (LA PLATA)

**ANAHÍ RUBINSTEIN**

UNIDAD DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL  
HOSPITAL DE NIÑOS «SUPERIORA SOR MARÍA LUDOVICA» (LA PLATA)

## Resumen

El abordaje de la consulta en niñas y adolescentes implica un compromiso del equipo de salud que conforma la atención de esta subespecialidad. La Ginecología Infanto Juvenil (GIJ) sintetiza la asistencia de una crisis vital de la vida y de un ciclo vital que amerita ser jerarquizado como tal e implica un compromiso interdisciplinario. La atención ginecológica de la recién nacida, de la niña y de la adolescente quiere que los profesionales se formen en disciplinas tales como Ginecología, Endocrinología Pediátrica y Pediatría, para completar su formación en los aspectos que su especialidad de origen no abarca. Es importante qué tipo de relación se genera con el profesional interviniente, ya que un buen vínculo augura una buena relación a futuro.

## Palabras clave

Ginecología infanto juvenil; especialidad; formación; vínculo.

## Introducción

La ginecología infanto juvenil es una subespecialidad de la ginecología, que se enmarca dentro de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la necesidad de dar una atención especializada a las niñas y adolescentes.

Los profesionales destinados a esta especialidad deben capacitarse sobre la base de un enfoque integral e interdisciplinario de la paciente, por lo cual se suelen integrar a la atención psicólogos y trabajadores sociales.

El eje de esta tarea es el vínculo médico-paciente-familia, que se sostiene sobre múltiples factores inherentes al profesional y a la familia: honestidad, paciencia, destreza, confianza, conocimiento, interés en lo que le sucede a la *paciente* y básicamente, deseo de escuchar y comprender.

Es recomendable contar con consultorios específicos para las pacientes, separados de los de adultos; adaptados a la edad, desarrollo y los gustos de las adolescentes en la cordialidad del trato, lenguaje y preferencias.

Es una inquietud habitual de las madres saber cuál es el momento para que sus hijas concurren por primera vez a una consulta ginecológica. Si bien no hay una edad determinada y mucho depende de las características personales de cada niña, es recomendable que se realice antes de su primera menstruación, alrededor de los 10 años.

## Perfil del ginecólogo infanto juvenil

La atención ginecológica de la recién nacida, de la niña y de la adolescente requiere que los profesionales se formen en disciplinas tales como ginecología, endocrinología pediátrica y pediatría para completar su formación en los aspectos que su especialidad de origen no abarca. La práctica ginecológica en el ámbito infanto juvenil demanda el manejo de formas correctas de abordaje en la consulta y diversas técnicas de examen físico; implica conocer los procesos de crecimiento y desarrollo somático y genital. Cada etapa presenta situaciones específicas que requieren de un correcto diagnóstico.

En la atención de niñas, la madre habitualmente está ansiosa, dado que en general es derivada por el pediatra debido a alguna situación particular. El médico deberá saber tranquilizarla: de aquí la importancia de sus conocimientos para que no le transmita preocupación. Siempre se deben respetar las distintas percepciones del problema. Es importante qué tipo de relación se genera con el profesional interviniente, ya que un buen vínculo augura una buena relación a futuro.

«La consulta de adolescentes es diferente a la consulta pediátrica o de adultos. Si bien la protagonista es la adolescente, en ella el profesional debe orientar la negociación, en la mayor parte de las visitas, entre dos personas con grados diversos de autonomía y poder: las adolescentes y sus madres».

## Características de la entrevista médica

«Es en la etapa de la adolescencia cuando los hijos comienzan a diferenciarse marcadamente de sus padres en gustos y decisiones, y en



ocasiones es posible presenciar en la consulta las quejas de las jóvenes respecto a las acciones de sus padres».

Los datos que provienen del interrogatorio, de la observación y de los comentarios espontáneos que surjan en la consulta, tanto de la paciente como del adulto que la acompaña, son de fundamental valor para la elaboración de una historia clínica completa. Comprender que de la entrevista médica surge el 80 % de los diagnósticos es básico para todo médico que se decida a ejercer esta especialidad.

A las niñas conviene atenderlas creando en el consultorio un ambiente pediátrico facilitador para el examen genital, al cual estas pacientes no están acostumbradas. El interrogatorio, a diferencia de la adolescente, se hace a través de la madre siendo oportuno la utilización de distractores (juguetes, lápices para dibujar).

En ambas situaciones (niña y/o adolescente), es conveniente comenzar la anamnesis con el adulto a cargo, que habitualmente es la madre, prestando especial atención al tipo de vínculo que tiene con su hija, brindando la oportunidad de generar acciones educativas, preventivas y evaluar el contexto en el que está inserta la paciente.

Hay que recordar que la adolescencia es una transición entre el pensamiento concreto de la infancia y el abstracto del adulto. Muchas veces el motivo de consulta nos servirá para definir cómo será este primer encuentro: a solas con ella, con un familiar, con su pareja, etc. Es esencial estar atentos a esta elección y contar siempre con el apoyo de la adolescente. Es claro que cuando la entrevista es a solas, situación que debe generarse en el momento adecuado, la relación médico-paciente se establece más fácilmente, pero suelen evitarse datos de la dinámica familiar que se rescatan claramente cuando se pregunta al adulto responsable. La entrevista conjunta con los padres ofrece el aporte de

antecedentes personales y familiares y la historia psicosocial de la niña o adolescente que facilita el enfoque evolutivo y la visión de los entornos.

Suelen resultar más efectivas las consultas cortas y repetidas que las prolongadas que a veces llevan a verdaderos debates. Se debe considerar que, en ocasiones, hay motivos ocultos de consulta que emergen cuando solicitamos a la madre o familiar acompañante que nos deje a solas con la adolescente. El lugar de la consulta debe proveer privacidad para el diálogo, ya que la adolescente es la fuente primaria de información y brindará muchos datos si el interrogatorio no es muy formal. El médico debe tomarse el tiempo necesario para explicar el por qué de tal o cuál estudio, si hay que indicar un tratamiento o pedir una interconsulta, justificando claramente lo que lo motiva a realizarla. Las explicaciones siempre ayudan a una correcta interpretación por parte de la paciente y su familia y generan contención, lo que favorece el proceso de resolución del problema. Al temor no se lo vence necesariamente con explicaciones racionales, sino con una clara demostración de cariño, de comprensión y de adecuada protección. Cuando la entrevista es muy corta, con mensajes no claros y poca información, la inseguridad y el temor pueden causar dificultades en todo el proceso de diagnóstico y tratamiento posterior.

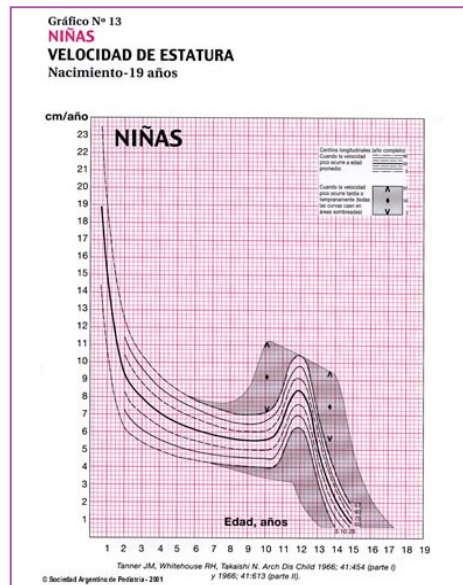
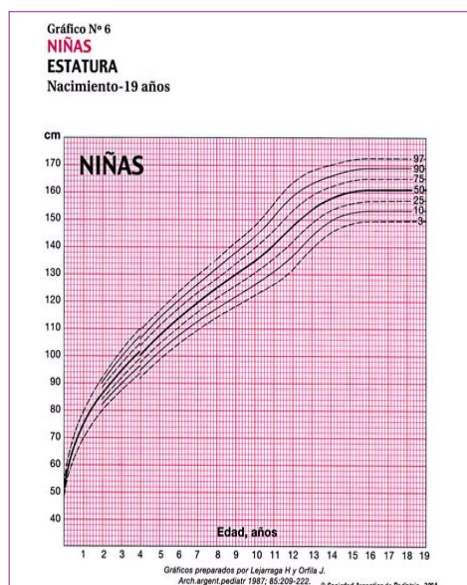
## **Historia clínica. Anamnesis**

La historia clínica (HC) debe adecuarse enfatizando en el grupo familiar donde crece la niña o adolescente: edad, salud y ocupación de los padres o adultos a cargo, su relación con ellos, hermanos, y personas con quienes convive, características del lugar donde habita. Se interrogará sobre aspectos del desarrollo: embarazo materno, parto y peso al nacer, deambulación, calendario de vacunación y enfermedades de la infancia:

quirúrgicas, crónicas, uso de medicamentos, etc. Se investiga la escolaridad, rendimiento, alimentación, sueño, consumo de drogas, tabaco, alcohol, violencia, actividad física y el uso del tiempo libre (redes sociales, TV, relaciones con sus pares, deportes, etc.). En la adolescencia, la anamnesis merece especial atención dada las características propias de las pacientes y de los cambios que experimentan durante este período, tanto en el aspecto físico, psicológico, social y emocional.<sup>(1)</sup> Los antecedentes ginecológicos: edad de la telarca, pubarca, axilarca, acné, menarca y ritmo menstrual hasta la fecha. Es común interrogar acerca de cómo vivió la menarca, la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el inicio de las relaciones sexuales (si ocurrió), uso de método anticonceptivo, el manejo de su sexualidad y su elección de pareja sexual.

## Examen físico y ginecológico

Luego del interrogatorio, se plantea la realización del examen físico. Es frecuente comenzar con el registro del peso y la talla utilizando las tablas de percentilos correspondientes. Estas medidas de distribución de frecuencias permiten tener una idea del patrón de crecimiento que experimenta la paciente.



Posteriormente, con la paciente sentada, se registra pulso y tensión arterial. Se observa su actitud, la postura, características de la piel, distribución pilosa, signos de androgenización (acné, seborrea, hirsutismo), y la palpación de glándula tiroides a nivel cervical.

A continuación y con la paciente acostada, es conveniente aclarar que el examen no provoca dolor ni lesiones residuales. Se prosigue con la palpación del abdomen, regiones inguinales, y luego, con sumo respeto, se palpan ambas mamas; mediante suave expresión mamaria se buscará *la presencia de derrame por pezón, y la existencia de nódulo en la palpación*. Se progresa con la evaluación genital; es frecuente que con las adolescentes, el profesional suela «pedir permiso» para la evaluación de aquellas zonas que generen más pudor. Hay que observar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y registrar el estadio mamario y de vello pubiano, de acuerdo a **TANNER**.

En relación a la inspección vulvar, se debe analizar la higiene, presencia de esmegma, morfología de los labios mayores y menores (asimetrías y coloración), el capuchón y cuerpo del clítoris, signos de congestión y

presencia de flujo genital. La morfología de introito: orificio uretral y fositas parauretrales y luego, en plano posterior, las características de la membrana, orificio himeneal y horquilla posterior. En un plano aún más posterior, las características del margen de ano, sus pliegues y coloración (véase **GRÁFICO 1**). En aquellas pacientes que no han iniciado relaciones sexuales, solo con la realización de la maniobra de Capraro (maniobra de la tienda); mediante esta se tracciona suavemente los labios mayores hacia el examinador y es suficiente para visualizar correctamente las estructuras descritas. En casos puntuales, debemos practicar el examen con hisopo vaginal o sonda nasogástrica de muy pequeño calibre (K33 o 35) para constatar la permeabilidad vaginal. La exploración ginecológica interna puede postergarse si la patología no lo exige.

Para aquellas adolescentes que refieran inicio de relaciones sexuales, el examen ginecológico se completa con colocación de espéculo, realización de colposcopia y toma cervical para Papanicolaou, previa toma de muestras vaginales y cervicales para investigar infecciones de transmisión sexual (ITS) si se observan secreciones, síntomas vulvovaginales o registro de situaciones de riesgo en la HC. El tacto vaginal suele ser útil para orientar aquellos cuadros de abdomen agudo asociados a enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) o para detectar la posibilidad de tumores o embarazo. Es importante aclarar que, en la primera consulta, es posible postergar la realización del estudio de cuello uterino a la segunda visita.

## **Técnicas para la evaluación vulvoperineal**

Para la evaluación vulvoperineal es fundamental contar con una buena iluminación, ya sea natural o artificial, que en muchas ocasiones está dada por el colposcopio, que permite además tomar fotografías. Si bien, en la

actualidad, el registro fotográfico es ampliamente utilizado, se sigue reforzando el concepto de dibujar y explicar los hallazgos del observador consignando su localización a manera de aguja de reloj (**Foto 1**).

Las posiciones utilizadas para la evaluación genital son la *supina* (paciente acostada en decúbito dorsal) y la *genupectoral* (cabeza lateralizada y antebrazos y rodillas apoyados sobre la camilla) (figuras A y C, respectivamente, del **GRÁFICO 2**). Otra variante, en aquellos casos que las niñas se resistan a ser tocadas por el médico, es la separación de los labios mayores por parte de la madre o la misma paciente (figura B del **GRÁFICO 2**). En la práctica cotidiana, la supina es la más aceptada y utilizada. Es común pedirle a la paciente que coloque las piernas flexionadas en posición de rana, o separadas en los estribos (en caso de adolescentes). En decúbito supino, la tracción en tienda de los labios mayores permite visualizar el vestíbulo, orificio y membrana himeneal.

La posición genupectoral exterioriza el himen, se observan las paredes vaginales y resuelve dudas en caso de estar ante la presencia de un himen de borde redundante o la presencia de una escotadura completa o incompleta. También permite definir las características del margen perianal, pliegues, coloración y funcionalidad del esfínter. Esta técnica es muy útil en casos de sospecha de abuso sexual y siempre hay que recordar que se debe consignar en la HC en qué posición y con qué maniobra se encontró cada uno de los hallazgos descritos en la evaluación.

En aquellos casos en los que se dificulta la visualización del orificio himeneal, es posible la utilización de una sonda nasogástrica de fino calibre o un hisopo uretral humedecido con solución fisiológica para exponer las características del reborde himeneal.

## Características del introito vaginal y sus estructuras

En los últimos veinte años, los estudios longitudinales y transversales de niñas han mejorado la comprensión de la anatomía anogenital. La morforlogía que puede presentar la membrana himeneal es variada. El diámetro del orificio del himen es variable y las mediciones transversales y anteroposteriores están influenciadas por la edad, la relajación de la niña, el método de exploración y de medición, y el tipo de himen.<sup>(2)</sup> EMANS y cols. evaluaron niñas de entre 3 y 6 años y encontraron medidas transversales del himen entre 1 y 6mm y anteroposteriores entre 1 y 7 mm.

En dos estudios se confirmó que todas las niñas (se evaluaron más de 1.500 recién nacidas exploradas) presentaban himen, y que en su mayoría era anular.<sup>(2)</sup> BERENSON y GRADY evaluaron niñas entre 3 y 9 años encontrando en su mayoría hímenes anulares con orificios centrales; los hay fimbriados, de borde libre redundante y septados a tabicados.<sup>(3)</sup> Estos últimos, si bien permiten la presentación de la menarca, en algunas ocasiones merecen resolución quirúrgica antes del inicio de la actividad sexual. El bajo nivel estrogénico en los primeros años de vida provoca una reducción del tamaño del himen redundante observado en los primeros días de vida por el excesivo nivel de estrógenos materno.<sup>(4)</sup> En ocasiones, las recién nacidas son enviadas para evaluación por probables malformaciones, y lo que se observa es una membrana himeneal protuberante y rosada, que, con la maniobra de la tienda, se expone completamente desde el borde de implantación (Foto 2). Es frecuente encontrar en las neonatas crestas externas del himen, bandeletas periuretrales y perihimeneales que son bandas de tejido desde uretra e himen, respectivamente, a la cara interna de labios menores. El hipoestrogenismo fisiológico en la infancia da un color aframbuesado de

la mucosa, ya que este epitelio es delgado y se observan vasos por transparencia (Foto 3).

La mayor parte de los hímenes en la etapa prepuberal pueden presentar una muesca o hendidura en hora 12 que McCann ha dado en llamar *hímenes de transición* ya que cambian de morfología al crecer la paciente. Es posible encontrar otras muescas o escotaduras incompletas de 1-2 mm, borde redondeado y liso en zonas posteriores en niñas no abusadas. (5, 6, 7)

Algunas formas himeneales menos frecuentes son el *himen «en delantal o bolsillo»*, que puede aparecer ante un ojo no avezado como himen imperforado. En estos casos puede utilizarse una sonda K33 para insinuar el orificio que suele presentarse bien anterior cercano a la uretra (Foto 4). En las niñas con sobrepeso, al realizar la maniobra de la tienda en posición supina, es posible ver un orificio amplio con bordes himeneales delgados que se elongan en sentido vertical y permiten ver los pliegues de la pared vaginal posterior; es posible que el pediatra confunda este hallazgo cuando en realidad se trata de una variante de la normalidad.

## Características del ano

El ano debe examinarse siempre para valorar la higiene y la posible presencia de lesiones. La distribución simétrica de los pliegues perianales es habitual, pero es frecuente hallar hiperpigmentación y eritema en niñas sanas. Los repliegues perianales en el margen anterior del ano y la *diastasis ani* (ausencia de fibras musculares del esfínter externo) en hora 6 y 12 son hallazgos que suelen presentarse al examen físico con relativa frecuencia.

Otras observaciones halladas en niñas sanas son la congestión venosa perianal que se visualiza mejor en la posición genupectoral y la dilatación



anal progresiva del esfínter externo y luego del esfínter interno. Las fisuras anales pueden ser producto de un abuso sexual pero también de una historia de constipación, y el fallo de fusión de la línea media desde el ano hasta la horquilla posterior, presente desde el nacimiento, puede diagnosticarse erróneamente como traumático (Foto 5). La dilatación mayor a 2 cm sin materia fecal en el recto se observó en escaso porcentaje (1,2 %).<sup>(8)</sup>

## Consideración final

Finalmente, es fundamental recordar que la interdisciplina es el enfoque correcto para el abordaje integral de niñas y/o adolescentes que pasan por distintas crisis evolutivas. Este enfoque pone énfasis en el protagonismo de las adolescentes en el desarrollo de su propio bienestar; en la influencia de los factores culturales, contextuales y personales; y vincula la calidad de vida con los aprendizajes que facilitan el autocuidado en términos de competencias para la vida, para el establecimiento de relaciones personales, prevención de ITS y para la planificación familiar.

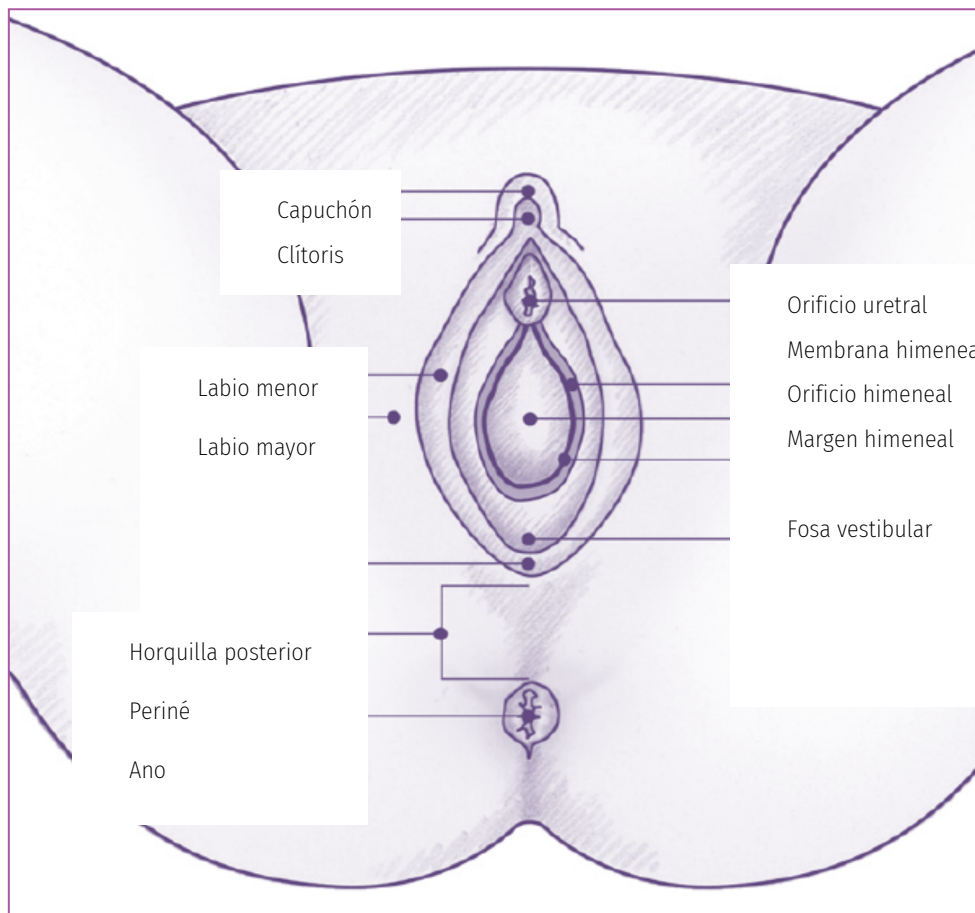


GRÁFICO 1. MORFOLOGÍA DE LA VULVA EN POSICIÓN SUPINA

DESCRIPCION EN AGUJA DE RELOJ

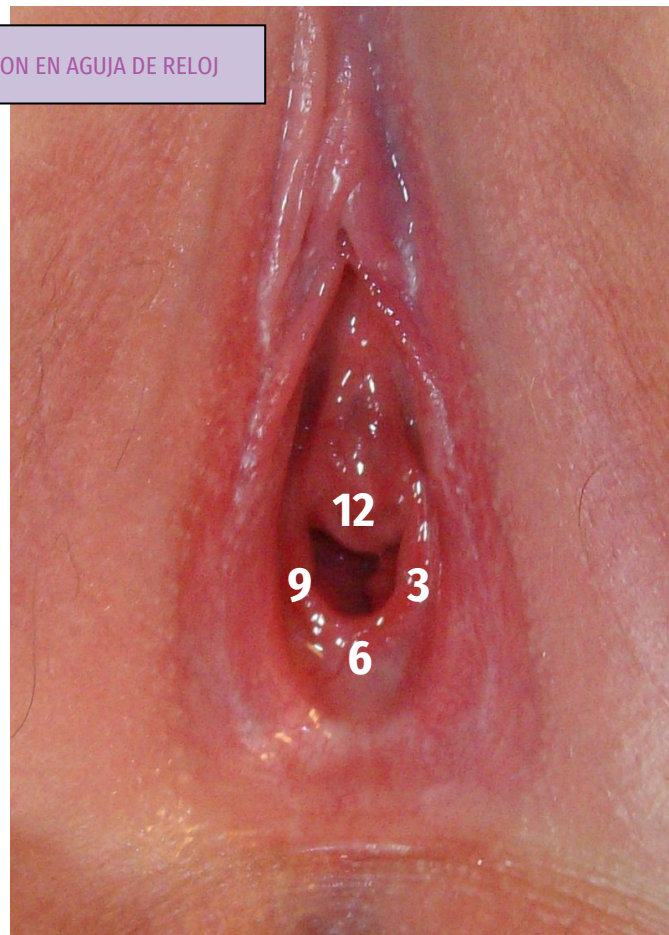


FOTO 1. LA DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEBE SER GRAFICADA Y FOTOGRAFIADA SI ES POSIBLE

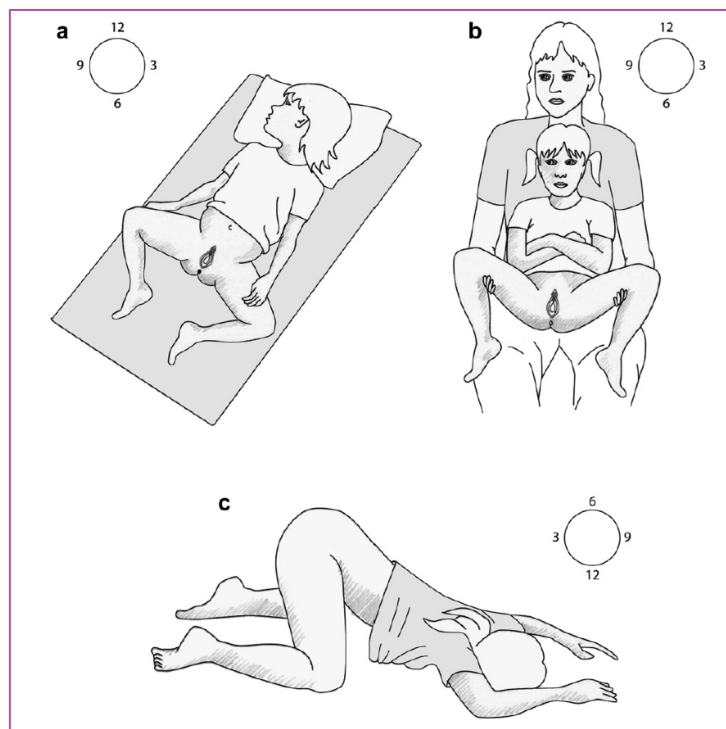


GRÁFICO 2. TÉCNICAS PARA LA EVALUACIÓN GINECOLÓGICA. A: DECÚBITO SUPINO, B: AUTOEVALUACIÓN, C: GENUPECTORAL

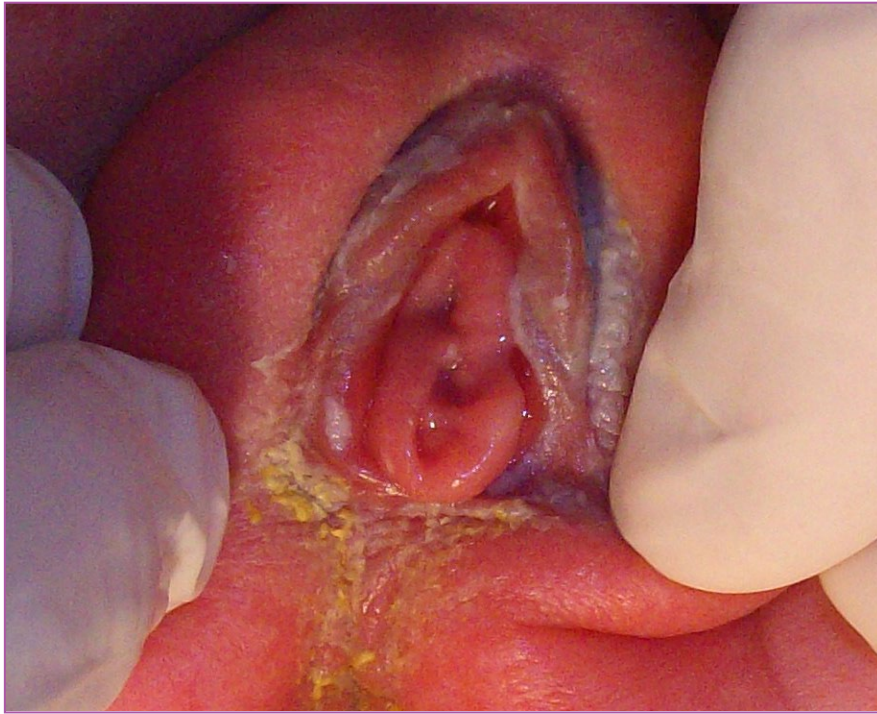


FOTO 2. HIMEN REDUNDANTE EN LA RECIÉN NACIDA CON CARACTERÍSTICAS ESTROGÉNICAS



FOTO 3. MUCOSA HIMENEAL AFRAMBUESADA, CARACTERÍSTICA DEL HIPOESTROGENISMO QUE SE OBSERVA EN LA INFANCIA





FOTO 4. HIMEN EN DELANTAL QUE SE EXPONE LUEGO DE LA COLOCACIÓN DE UNA PEQUEÑA SONDA K33



FOTO 5. PÉRDIDA DE PLIEGUES ANALES EN UN CASO DE ABUSO SEXUAL INFANTIL

## Bibliografía

- (1) VARAS CORTÉS J. Exploración ginecológica en adolescentes. *Rev Obstet Ginecol.* 2007;2(1):58-61.
- (2) EMANS SJ. Evaluación de la niña y la adolescente en la consulta. En *Ginecología en la Infancia y la Adolescencia*. 6ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins. 2012. Cap.1:5-20.
- (3) JENNY C, KUHNS ML, ARAKAWA F. Hymens in newborn female infants. *Pediatrics* 1987;80:399.
- (4) BERENSON AB, GRADY JJ. A longitudinal study of hymenal development from 3 to 9 years of age. *J Pediatr.* 2002;140(5):600-607. <<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123101>>
- (5) BERENSON AB. Appearance of the hymen at birth and one year of age: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1993;91(4):820-825.
- (6) HEGER AH, TICSON L, GUERRA L, LISTER J, ZARAGOZA T, MCCONNELL G, MORAHAN M. Appearance of the genitalia in girls selected for non-abuse:review of hymenal morphology and nonspecific findings. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(1):27-35. <[https://doi.org/10.1016/S1083-3188\(01\)00136-X](https://doi.org/10.1016/S1083-3188(01)00136-X)>
- (7) MYHRE AK, BERNTZEN K, BRATLID D. Genitalia anatomy in non-abused preschool girls. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1453-1462.
- (8) PILLAI M. Genital findings in prepubertal girls: What can be concluded from examination? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:177-185. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2007.08.005>>
- (9) MC CANN, WELLS R, SIMON R, VORIS J. Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics*. 1990;86:428.



# Motivos de consulta más frecuentes en ginecología infanto juvenil

**ANAHÍ RUBINSTEIN**

UNIDAD DE GINECOLOGÍA

HOSPITAL DE NIÑOS «SUPERIORA SOR MARÍA LUDOVICA» (LA PLATA)

**DOLORES OCAMPO**

UNIDAD DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL

HOSPITAL DE NIÑOS «SUPERIORA SOR MARÍA LUDOVICA» (LA PLATA)

CÁTEDRA DE PEDIATRÍA A, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA B, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

## Resumen

La consulta a edades tempranas es un hábito de gran importancia en el futuro de la salud de la mujer. Despierta casi invariablemente algún tipo de fantasía ligada a la sexualidad, femineidad o maternidad, que será diferente según la historia personal y el período evolutivo por el que atraviesa la paciente. Es una inquietud habitual de las madres saber cuándo es el momento en el cual sus hijas deben concurrir por primera vez a una consulta ginecológica. Si bien no hay una edad determinada y mucho depende de las características personales de cada niña, es recomendable que se realice antes de su primera menstruación, alrededor de los 10 años. Sin duda que el momento oportuno será decisivo a la hora de detectar probables patologías, o sencillamente, analizar el significado y la relevancia de la prevención primaria.

## Palabras clave

Consulta ginecológica; edades; decisión; oportunidad diagnóstica.

La Ginecología Infanto Juvenil (GIJ) ofrece una atención ginecológica especializada en niñas y adolescentes, abarcando un período de desarrollo caracterizado por cambios físicos, psicológicos y sociales. Es así que se presentarán frente al médico situaciones significativamente distintas según se trate de la atención de una niña, de una púber o de una adolescente.

La plasticidad para acompañar esas diferencias y el conocimiento de las características propias de cada etapa evolutiva permiten al ginecólogo ubicarse de un modo apropiado frente a la paciente y a su demanda, así como diseñar estrategias terapéuticas convenientes según el momento del desarrollo y las características particulares de cada caso.<sup>(1)</sup> El médico debe estar comprometido con la tarea, tener buena disposición, paciencia y poseer idoneidad profesional. Debe defender los derechos de los niños y jóvenes, presentando tolerancia y flexibilidad, pero a su vez debe establecer normas que sirvan como marco referencial.

El abordaje debe ser integral, requiriendo que el profesional sepa reconocer la influencia, el impacto de los cambios biológicos y de la dinámica familiar y social en el contexto clínico. La paciente que llega a la consulta pertenece a un grupo social, con pautas, normas y valores; además está incluida dentro de un núcleo familiar que posee características propias, con un bagaje que determinará la forma de expresar sus síntomas y comprender la información que se le brinda. Investigar sus antecedentes personales y familiares, estructura y vínculos



en la familia, vivienda, educación, trabajo, vida social y hábitos de vida, sexualidad, situación psicoemocional y desarrollo cognitivo, hace al abordaje integral.

La interdisciplina debe ser una concepción a adoptar y defender en la forma de atención.

La consulta a edades tempranas es un hábito de gran importancia en el futuro de la salud de la mujer. Despierta casi invariablemente algún tipo de fantasía ligada a la sexualidad, femineidad o maternidad, que será diferente según la historia personal y el período evolutivo por el que atraviesa la paciente. En el caso de la niña, también nos encontramos con las fantasías y temores de los padres, que la evaluación les pueda producir dolor o trauma emocional, o sentir angustia ante la exposición de los genitales. Por ello el clima cordial y la contención profesional son fundamentales.

A su vez, a medida que la niña crece y logra mayor independencia, su rol es más activo en la consulta.

La *pubertad* es un proceso de crecimiento y desarrollo que suele traer interrogantes y genera angustia ante la transformación del cuerpo y cambios en los vínculos familiares. La consulta contribuye entonces a conocer el proceso normal de desarrollo puberal y se valorará la cronobiología de los eventos puberales: incremento de la velocidad de crecimiento, sudoración, telarca, leucorrea fisiológica, pubarca, axilarca, acné y seborrea. Finalmente cuando el desarrollo de los caracteres sexuales alcanzan el estadio III/IV de Tanner, se produciría la menarca.

La *menarca* es un acontecimiento importante en la vida de la niña y su familia. Estar preparada y contar con información y poseer una actitud positiva, contribuirá a darle seguridad y respaldo al crecimiento de la

paciente. El impacto no será sólo en el plano individual, sino también en el contexto familiar y socio-cultural.

## ¿Cuándo consultar por primera vez?

Es una inquietud habitual de las madres saber cuándo es el momento en el cual sus hijas deben concurrir por primera vez a una consulta ginecológica. Si bien no hay una edad determinada y mucho depende de las características personales de cada niña, es recomendable que se realice antes de su primera menstruación, alrededor de los 10 años. La paciente púber trae a la consulta diversas fantasías, dudas, temores y expectativas, así como una marcada vergüenza e inhibición para comunicar sus inquietudes. De allí la relevancia de ir creando un vínculo de confianza que le permita poco a poco sentir ese espacio como propio. La habilidad en el interrogatorio es de gran importancia para caracterizar el significado de los síntomas.<sup>(2)</sup>

## Características de la adolescencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como *adolescencia* al período de la vida entre la niñez y la edad adulta, caracterizado por un proceso integral de crecimiento y desarrollo que involucra la etapa de la vida de los 10 a los 20 años de edad. La adolescencia coincide con el inicio de la pubertad generalmente caracterizada por cambios físicos, mientras que la finalización de la adolescencia se relaciona con alcanzar grandes determinaciones hacia una mayor independencia psicológica y social.

Cada adolescente es único, diferente a todos los demás, y está influenciado por el momento histórico y el medio sociocultural en el cual

vive, por la geografía, raza y género al que pertenece, la carga genética con la que nació y la nutrición afectiva y alimentaria que recibió.<sup>(3)</sup>

Esta etapa está determinada por factores biológicos, psicológicos, sociales y económicos. Dado el amplio abanico de experiencias que separa a los adolescentes más jóvenes de los mayores, es común dividir esta segunda década de la vida en dos partes: la *adolescencia temprana* (de los 10 a los 14 años) y la *adolescencia tardía* (de los 15 a los 19 años).

**Adolescencia temprana:** comienzan los cambios físicos: aceleración del crecimiento, seguido por el desarrollo de los órganos sexuales y las características sexuales secundarias. Se acompaña de mayor conciencia de su género y adaptan su conducta y aspecto a las normas que los rodean.

**Adolescencia tardía:** los adolescentes adquieren mayor confianza y claridad en su identidad y sus propias opiniones, y se desarrolla la capacidad de evaluar riesgos y tomar decisiones conscientes. Es una etapa de oportunidades. Es durante estos años que los adolescentes ingresan en el mundo del trabajo o de la educación superior, establecen su propia identidad y comienzan a participar activamente en la configuración del mundo que les rodea.<sup>(4)</sup>

En la adolescencia se debe ofrecer en la consulta un espacio de privacidad para lograr una entrevista participativa y una buena comunicación con la paciente. Los cambios que acontecen durante la adolescencia son similares; la manera en que cada joven los vivencia es única e irrepetible.

La familia (la presencia del padre, madre o tutor) se convierte en un factor importante en cómo el adolescente vive esta etapa, ya que el apoyo y la autoridad le ayudarán a estructurar su personalidad y a superar la ansiedad que le provoca enfrentarse a los cambios.<sup>(5)</sup>

La participación de los adultos en la consulta, cuando ello es posible, refuerza el compromiso de éstos en el cuidado de la salud de sus hijos y ofrece la oportunidad de promover la comunicación familiar.

## Consultas más frecuentes en ginecología infanto juvenil: casuística

Si bien los motivos de consulta son los mismos en los distintos centros de atención, varía su frecuencia de acuerdo al grupo etáreo que se aborda.

En la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil del Hospital de Niños «Superiora Sor María Ludovica» de La Plata, del total de las consultas anuales (n:1.870), las alteraciones del ciclo menstrual (21 %), la evaluación ginecológica (18 %) y los cuadros de vulvovaginitis (16 %) son las consultas más frecuentes.

## Consultas más frecuentes en la recién nacida

El examen de los genitales externos de la recién nacida debe ser una rutina y debe efectuarse en sala de partos; allí se observa la conformación normal y la permeabilidad vaginal.

Algunos de los motivos por los cuales se consulta en esta etapa son:

**a) Anomalías de la diferenciación sexual. Hipertrofia del clítoris:** ante la menor duda en la exploración inicial del recién nacido (RN), debe llevarse a cabo un minucioso examen, de manera sistemática, para prevenir la posibilidad de un diagnóstico incorrecto. Se considera que un RN presenta genitales ambiguos cuando la anatomía de sus genitales externos no permite definir su sexo. Esto puede deberse a fusiones parciales del rafe perineo escrotal, criptorquidea bilateral sin testis

palpables, hipospadias que se acompañan de criptorquidea uni o bilateral, hipospadia asociada a micropene, es decir alteraciones de los genitales externos que hacen imposible asignar sin equivocarse el sexo a un paciente.<sup>(6)</sup> El nacimiento de un RN en estas condiciones representa un desafío para el equipo médico, que debe plantear de forma rápida y ordenada los diagnósticos diferenciales, como también el manejo de la situación familiar crítica. Debe ser asistido por un equipo interdisciplinario integrado por endocrinólogo infantil, genetista, cirujano especializado en cirugía infantil ginecológica y un miembro del equipo de salud mental. También se debe considerar la participación del urólogo infantil y especialista en imágenes. La urgencia médica está dada por la necesidad de descartar la hiperplasia suprarrenal congénita, que requiere un tratamiento inmediato en la forma perdedora de sal, y evitar así una crisis addisoniana.

**b) Anomalías de genitales externos. Masa quística en introito:** una masa interlabial es un hallazgo raro, y ocurre en diferentes entidades patológicas, que son generalmente de curso benigno.<sup>(7)</sup> Deben valorarse: ureterocele ectópico, quiste himeneal, quiste vaginal, prolapso de uretra, himen imperforado con hidrocolpos. El himen imperforado es la anomalía obstructiva más frecuente del aparato reproductor femenino (**FOTO 1**). El diagnóstico debe hacerse al nacer, ya que es el momento oportuno para determinar si el himen es permeable o no. En esta etapa, es evidente un abultamiento por el hidromucocolpos, debido al aumento de las secreciones vaginales, producto del estímulo estrogénico materno.<sup>(8)</sup> Para ello, un excelente recurso es la utilización de una sonda nasogástrica que se introduce a través del introito.

**c) Hipertrofia mamaria fisiológica del neonato:** los neonatos de ambos sexos pueden presentar un aumento del tamaño de ambas mamas. Estos

cambios transitorios se producen en respuesta a las hormonas maternas que atraviesan la placenta durante el desarrollo fetal. Generalmente aparece durante la primera semana de vida y persiste hasta que el estímulo hormonal desaparece.<sup>(9)</sup> Involuciona en algunos días o en pocos meses; ocasionalmente persiste más allá del primer año de vida.<sup>(10)</sup>

**d) Sangrado genital:** cuando se produce sangrado, generalmente es de escasa cantidad y se autolimita. Se debe a la brusca supresión de los estrógenos maternos. No suele ser un motivo de consulta al especialista ya que habitualmente es abordado por el neonatólogo o pediatra.

**e) Flujo genital:** la leucorrea fisiológica se debe a la secreción de las glándulas endocervicales y paravaginales inducidas por las hormonas maternas. Esta situación se resuelve entre la 3ª y 6ª semana de vida, que es el tiempo en que el hígado metaboliza los estrógenos y el epitelio se vuelve atrófico. El hallazgo de flujo genital puede deberse a gérmenes adquiridos en el canal de parto. La infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* se medican, independientemente de la sintomatología. La infección por HPV puede adquirirse en el canal del parto si la madre tiene lesiones exofíticas o por vía transplacentaria. En todos los casos de infecciones sexualmente transmisibles deberá descartarse HIV.<sup>(11)</sup>

**f) Quiste de ovario:** para el diagnóstico prenatal de quiste ovárico, se debe confirmar ecográficamente que el feto sea femenino y su aparato urinario y gastrointestinal sean normales. La mayoría de estos quistes son unilaterales, en general muy móviles. En los quistes menores de 4 cm y cuyas paredes sean lisas, debe adoptarse una conducta expectante con controles ecográficos periódicos, pues suelen retrogradar espontáneamente. No debe considerarse el riesgo de malignidad. El problema o complicación más importante es la posibilidad de torsión, con

la consecuente pérdida de la gónada. La cirugía laparoscópica estaría indicada en aquellos quistes que no se resuelven luego de 4 meses, o que aumenten de tamaño.<sup>(12)</sup>

Sólo conociendo los temas mencionados, se puede responder las dudas planteadas y, muchas veces, dándose tiempo para conocer los análisis solicitados y la evaluación de otras especialidades cuando el caso lo requiera, ya que puede tratarse de variables normales o estar frente a una patología. La devolución del probable diagnóstico y la conducta a seguir debe ser informada a la madre y/o padre y al médico que realizó la interconsulta.<sup>(13)</sup>

## Consultas más frecuentes en la infancia

En la *infancia temprana* (hasta los 7 años), será la madre quien relatará el motivo de consulta. En esta circunstancia, es importante escuchar y observar con atención la descripción que ella realiza del síntoma, el lenguaje verbal y no verbal, el grado de preocupación y ansiedad que presenta.

Muchos padres se asombran y angustian cuando sus hijas pequeñas son derivadas al ginecólogo. Los mitos y tabúes relacionados con los genitales suelen llevar a la falta de conocimiento sobre los problemas ginecológicos que pueden presentarse en la infancia.

Los gestos, la buena empatía, la comunicación verbal y la solvencia en la consulta son recursos muy útiles.

En la *infancia tardía* (7 a 10 años), la participación de la niña en la entrevista es más activa. Solicitar colaboración a la paciente es de utilidad en la consulta.

La devolución debe ser para la madre o adulto referente y a la niña, ambos deberán entender el diagnóstico y las conductas a seguir.

**a) Evaluación del crecimiento y desarrollo:** el control de crecimiento y desarrollo es de fundamental importancia y constituye una excelente herramienta para evaluar a la niña. El crecimiento está determinado genéticamente e influenciado por diferentes factores como la adecuada nutrición, estado psicosocial y el sistema neuroendocrino. Conocer los parámetros de normalidad permite detectar alteraciones y adoptar las conductas pertinentes. La progresión cronológica de la telarca, pubarca y el cambio fisiológico en la velocidad de crecimiento que acontece normalmente en una niña después de los 8 años, son motivos frecuentes de consulta. Es oportuno consultar ante la aparición de signos de desarrollo puberal antes de los 8 años, o al contrario, cuando más allá de los 14 años no hay evidencia de caracteres sexuales.

**b) Telarca precoz:** el desarrollo mamario en las niñas se considera prematuro cuando comienza antes de los 8 años de edad (**Foto 2**). Se denomina telarca precoz, y su etiología es variada, e incluye hipertrofia mamaria de la recién nacida, exposición a estrógenos exógenos, pubertad precoz central y quistes o tumores ováricos. La ausencia de causa demostrable define la forma idiopática. Esta última ha sido considerada como un cuadro benigno, que sólo, en pocos casos progresa hacia una pubertad precoz.<sup>(14)</sup>

**c) Pubarca precoz:** se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años. Puede responder a diversas causas: a) *pubarca precoz idiopática*: se acepta que se produce como consecuencia de una maduración temprana de la zona reticular de la corteza suprarrenal, responsable de la esteroidogénesis androgénica; b) *por andrógenos exógenos*: esteroides anabólicos, algunos agentes anticonvulsivantes,



corticoides; c) *hiperplasia suprarrenal congénita no clásica*: la forma más frecuente se produce por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa; d) *tumores suprarrenales y ováricos*; e) *pubertad precoz*: raramente es el primer signo.<sup>(14)</sup>

**d) Pubertad precoz**: desde el punto de vista clínico la pubertad precoz central se caracteriza por la aparición de un desarrollo mamario progresivo en las niñas antes de los 8 años, con posterior aparición del vello pubiano y axilar seis meses más tarde del inicio de la telarca, avance de la edad ósea superior a dos desvíos estándar, y una velocidad de crecimiento mayor a un desvío estándar.<sup>(15)</sup>

**e) Anomalías de genitales externos**: hipertrofia del clítoris: se debe valorar diagnóstico tardío de hiperplasia suprarrenal congénita en primer término.

**f) Flujo genital**: constituye el 25 % de las consultas en Ginecología Pediátrica; la forma inespecífica es la más frecuente, siendo una forma de presentación habitual la oxiuriasis. Las niñas son particularmente susceptibles por razones anatómicas y conductuales.<sup>(16)</sup> El bajo estímulo estrogénico del período prepuberal condiciona el adelgazamiento del epitelio vulvovaginal, pH alcalino local y labios menores finos, factores que favorecen la presencia de vulvovaginitis;<sup>(17)</sup> también puede favorecer este cuadro la higiene inadecuada en la zona genital y hábitos exploratorios que se dan con frecuencia en este grupo etario (**FOTO 3**). La prolija anamnesis y la correcta semiología nos orientarán hacia el diagnóstico. Se indicarán medidas higiénicas y tratamiento antiparasitario cuando el caso lo requiera. Si persiste la sintomatología se valorará la solicitud de estudios bacteriológicos. El diagnóstico de vulvovaginitis por cuerpo extraño es infrecuente, se lo sospecha ante una paciente que presenta episodios reiterados de vulvovaginitis, a pesar de haber sido

correctamente tratados; también se puede presentar con un cuadro de secreción serohemática. El cuerpo extraño más frecuente es el papel higiénico; el sangrado se produce por una lesión en el epitelio vaginal anestrogénico.

**g) Sangrado genital:** motivo de consulta que genera preocupación en la paciente y su familia. Es importante precisar su etiología para implementar una adecuada conducta terapéutica. Las causas más frecuentes corresponden a vulvovaginitis y traumatismo genital. El cuadro de vulvovaginitis por *Shigella flexneri* puede presentar secreción sanguinolenta. La muestra enviada al laboratorio debe especificar la sospecha de *Shigella*, pues el medio de cultivo es específico. En el cuadro por traumatismo con o sin sangrado debe efectuarse una cuidadosa anamnesis y prolijo examen, que permita diferenciar si la lesión es externa o si compromete el tabique rectovaginal o vesicovaginal. Como ya se hizo referencia, el cuerpo extraño en vagina también puede ser una causa de sangrado genital. Serán el criterio médico y la experiencia las herramientas que permitan valorar ante cada paciente la conducta a seguir para arribar a un correcto diagnóstico, teniendo presente el abordaje integral.<sup>(18)</sup>

**h) Patología tumoral:** poco frecuente. Predomina el carácter benigno. Se debe mantener una actitud quirúrgica conservadora, ya que si bien se debe pensar en la patología tumoral, resulta importante preservar, siempre que sea posible, la fertilidad futura.

**i) Traumatismo genital:** el principal síntoma lo constituye el sangrado genital, seguido de dolor, en la mayoría de los casos. Puede presentar herida en genitales externos y hematoma en el sitio del trauma. Algunas veces la herida no es visible pero sí el hematoma, como en el caso de caídas a horcajadas (FOTO 4).<sup>(19)</sup>

**j) Afecciones dermatológicas de la vulva:** abarcan un amplio espectro de lesiones dermatológicas, infecciosas y tumorales. Alteraciones en la pigmentación: acantosis *nigricans*, vitiligo; dermatitis; lesiones eritemato-escamosas: psoriasis; lesiones úlcero-vesiculosas: herpes, varicela, lúes primaria; lesiones verrugosas: HPV (condiloma acuminado), lúes secundaria (condiloma plano); enfermedades sistémicas: acrodermitis enterohepática, enfermedad de Crohn; tumores benignos: hemangioma, lipoma, quiste, pólipo himeneal y vaginal; tumores malignos: sarcoma botriode, melanoma. Dentro de las enfermedades no neoplásicas se encuentra el liquen escleroatrófico; es la enfermedad epitelial crónica no neoplásica más frecuente de la vulva, de etiología incierta, de causas autoinmunes, genéticas, infecciosas y endocrinológicas. La piel tiene aspecto blanco apergaminado y puede presentar lesiones por rascado, como escoriaciones y/o erosiones (Foto 5). El tratamiento de elección, en la infancia, es el uso de corticoides tópicos potentes como el propionato de clobetasol.<sup>(20)</sup> La fusión de labios menores es una afección adquirida que se presenta en niñas prepuberales en las que desaparece parcial o totalmente la hendidura vulvar por adherencia de labios menores en la línea media (Foto 6). La frecuencia es de 0,6 a 5 %, aunque se cree que puede ser mayor debido a que en su mayoría es asintomática y no se reporta. Se presenta con mayor frecuencia entre los 3 meses y 3 años de edad. Se desconoce su etiología; se relaciona con los bajos niveles de estrógenos.<sup>(21)</sup> Se especula que esto no es una condición suficiente y que es necesario el despulimiento de la mucosa ocasionado por irritación local para producir esta adhesión. El tratamiento consiste en la aplicación de cremas con estrógenos. Es recomendable explicar a los padres sobre la naturaleza benigna de la afección y hábitos de higiene adecuados.

**k) Hipertrofia de labios menores:** este mayor crecimiento de los labios le genera a la paciente, a veces, cierta incomodidad. En caso necesario, se puede realizar su resección una vez concluida la etapa de desarrollo.

**l) Abuso sexual infantil (ASI):** constituye un motivo de consulta en la práctica ginecológica infanto juvenil que ha registrado un notable incremento en la última década. Este aumento probablemente se deba a una mayor libertad de expresión, así como a un diagnóstico oportuno desde el ámbito asistencial. Se debe tener en cuenta que la ausencia de lesiones y de infección genital no descarta la posibilidad de ASI. El abordaje de esta temática requiere de un equipo interdisciplinario que conozca la interrelación con el sistema legal y social.<sup>(22)</sup>

**m) Dolor abdominal:** el dolor localizado en hemiabdomen inferior o en la pelvis es un motivo de consulta frecuente. La etiología es variada. Por tratarse de un síntoma inespecífico y con importante variabilidad individual se hace necesaria una correcta evaluación con un abordaje integral de la paciente.

## Consultas más frecuentes en adolescentes

**a) Inicio de relaciones sexuales:** consultan previamente o luego de haber iniciado. Encontrar un espacio de contención, donde puedan ser comprendidas y aconsejadas, es de suma importancia. La información y el asesoramiento para la buena evolución de la sexualidad son el eje en la etapa adolescente. Estimular la adopción de medidas que tengan que ver con el cuidado de la salud es de vital importancia para disminuir los riesgos de infecciones genitales y embarazos no planificados.

**b) Anticoncepción:** es una causa frecuente de consulta. Concurren solas o acompañadas por su pareja, amigas, madre o familiar. Se debe

aprovechar la oportunidad para, además de realizar una buena asesoría respecto a los métodos anticonceptivos, detectar factores de riesgo y hacer prevención de infecciones de transmisión sexual. La doble protección: preservativo para la prevención de ITS, asociado a métodos anticonceptivos hormonales debería ser reforzado en los adolescentes.<sup>(23)</sup>

**c) Hipertrofia de labios menores:** en los últimos años se ha incrementado la consulta por reducción de labios menores vulvares en la población en general. Se debe tranquilizar a las pacientes asegurándoles que no se trata de una anomalía grave del desarrollo, y no tiene relevancia patológica. En ocasiones puede producir dolor, irritación, dificultad en las relaciones sexuales e infección. En los casos sintomáticos se dan pautas sobre higiene, evitar ropas ajustadas. Si no hay mejoría o le genera stress psicosocial se recomienda una cirugía de labioplastia.<sup>(8)</sup> La meta de la cirugía estética y reparadora es corregir los defectos físicos que afectan negativamente la imagen corporal y, por ende, mejorar la calidad de vida.<sup>(24)</sup>

**d) Trastornos del ciclo menstrual:** en la adolescencia, la alteración del ciclo frecuentemente es un síntoma transitorio de disfunción fisiológica; hay un pequeño número de pacientes que tendrá una patología orgánica. Por eso, en esta etapa de la vida la diferenciación de lo que es normal de lo anormal se considera un desafío. Debe tenerse en cuenta la repercusión del trastorno menstrual en el entorno biológico y psicosocial tanto de la paciente como de la familia, siendo imprescindible un abordaje integral. Recientemente, se ha propuesto que la evaluación de los ciclos menstruales en las adolescentes se considere como un signo vital, tal como el registro de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.<sup>(25)</sup> Del total de los trastornos del ciclo menstrual atendidos en la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil del Hospital de Niños de La Plata, la

hemorragia genital corresponde al 28 %; la forma más frecuente de presentación es la hemorragia uterina disfuncional debida a la inmadurez del eje hipotálamo hipófiso-gonadal, característica de los primeros años postmenarca. Se debe estar atento a cuadros de trastornos de conducta alimentaria, ya que es una importante oportunidad para el diagnóstico de esta entidad. Siempre el abordaje debe ser interdisciplinario.

**e) Dismenorrea:** es un síndrome caracterizado por dolor espasmódico y cíclico durante los primeros días de la menstruación, pudiendo acompañarse de manifestaciones subjetivas como cefaleas, náuseas, diarreas, tenesmo vesical y rectal, lipotimia y cambios emocionales; constituye un motivo de consulta frecuente en la adolescencia. En la mayoría de los casos la dismenorrea es primaria o funcional, es imprescindible el abordaje integral. En aquellas pacientes que no responden al tratamiento médico, debe descartarse patología orgánica. Se debe tener en cuenta la presencia de endometriosis: los síntomas más frecuentes de esta patología son dismenorrea, dolor pelviano crónico, infertilidad o masa pélvica.<sup>(26)</sup>

**f) Flujo vaginal. Vulvovaginitis:** es importante explicar a las pacientes las características del flujo fisiológico; la presencia de lactobacilos dan lugar a la leucorrea. Las vulvovaginitis más frecuentes son las micosis candidiásicas. En las adolescentes con inicio de relaciones sexuales se pueden hallar gérmenes de transmisión sexual como *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, entre otros.

**g) Patología mamaria:** corresponde al 5,5 % de las consultas en la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil del Hospital de Niños de La Plata. La mama ocupa un lugar de relevancia dentro del esquema corporal de la mujer; es el carácter sexual secundario más evidente del desarrollo sexual; la consulta por esta patología preocupa a la paciente. **Mastalgia:** consulta

más frecuente (60 %) en patología mamaria. Las anomalías normales del desarrollo e involución (ANDI), producidas por un desbalance estrógeno-progesterona, se presentan como mastalgias cíclicas; en el examen mamario habitualmente se evidencian nodularidad en ambos cuadrantes súpero externos. **Anomalías del desarrollo:** la asimetría mamaria es la forma de presentación más frecuente. **Nódulos:** las masas palpables en las adolescentes no son frecuentes y predominantemente son benignas.<sup>(27)</sup> La ultrasonografía es el método auxiliar de elección para evaluar la mama predominantemente densa en la población infanto juvenil. El tumor más frecuente en esta población es el fibroadenoma.

**h) Algias pelvianas:** se debe hacer el diagnóstico diferencial con patologías no ginecológicas, principalmente en las pacientes que presentan dolor sin relación con la menstruación; en estos casos se debe valorar la etiología intestinal, urinaria u ósea. Dentro de las causas ginecológicas, se incluyen patologías de embarazo, malformaciones, infecciones, tumores y traumatismos.<sup>(28)</sup> La enfermedad inflamatoria pélvica será sospechada cuando el dolor pélvico va acompañado de hipertermia, sobre todo en pacientes con dispositivos intrauterinos. Se produce habitualmente a partir de una inflamación del tracto genital bajo. Los principales agentes etiológicos son *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, anaerobios (*Bacteroides fragilis*) y agentes aerobios grampositivos.<sup>(29)</sup>

**i) Hirsutismo, acné:** el hiperandrogenismo es la expresión clínica del aumento de la secreción de andrógenos, de una mayor sensibilidad de los receptores periféricos o de una combinación de ambas. Puede manifestarse como hirsutismo, acné, alopecia androgénica y oligomenorrea. Las causas que lo producen varían, desde el aumento del vello con patrones de crecimiento normales, forma idiopática, hasta ser la

primera manifestación de hiperproducción androgénica adrenal, debiendo realizarse tempranamente los diagnósticos diferenciales para determinar la conducta y el tratamiento oportuno.<sup>(30)</sup> El *síndrome de ovario poliquístico* (SOP) es una de las alteraciones endocrinas más frecuentes descritas en la bibliografía. Se caracteriza por la presencia de oligoanovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología de ovarios poliquísticos. Se evaluará en cada caso el tratamiento ante la irregularidad menstrual, hirsutismo, acné, anticoncepción y cuadro de resistencia a la insulina, en caso de presentarse. Se valorará el tratamiento estético-dermatológico.

**j) Quistes. Tumores de ovario:** el uso de la ecografía ha incrementado la detección de quistes de ovario en la población infanto juvenil. La mayoría son funcionales; en las adolescentes se valorará la persistencia en control ecográfico en el postmenstruo inmediato. El manejo de estos quistes está relacionado con su apariencia ecográfica y los síntomas clínicos acompañantes. Tendrá indicación de cirugía una paciente con síntomas de torsión o hemorragia intra-abdominal, o la presencia de una imagen sólida.<sup>(12)</sup> Los tumores germinales son los más frecuentes en esta población; el teratoma maduro es la forma habitual de presentación. Los tumores epiteliales son infrecuentes antes de los 18 años. Antes de la cirugía debe llevarse a cabo una evaluación preoperatoria adecuada que incluya además de la ultrasonografía, marcadores tumorales. Si éstos son negativos y el aspecto de la imagen evidencia poca sospecha de malignidad, debe considerarse la cirugía mínimamente invasiva.<sup>(31)</sup>

La actitud en prevención es un concepto que debe estar presente en la práctica asistencial, apoyar y promover el desarrollo humano, favorecer las potencialidades personales, dar respuesta a los derechos de los jóvenes,



ya que lo importante no sólo es prevenir y curar, sino el respeto a la dignidad humana.



FOTO 1. HIMEN IMPERFORADO



FOTO 2. TELARCA PRECOZ EN UNA NIÑA DE 3 AÑOS DE EDAD



FOTO 3. VULVOVAGINITIS AGUDA



FOTO 4. TRAUMATISMO VULVAR CON COMPROMISO DEL CAPUCHÓN DEL CLÍTORIS. HEMATOMA LABIO MAYOR DERECHO



FOTO 5. LIQUEN ESCLEROSO VULVAR



FOTO 6. FUSIÓN COMPLETA DE LABIOS MENORES



## Bibliografía

- (1) FERRATTI A. Aspectos psicológicos de la consulta ginecológica en la niñez y pubertad. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv.* 2004;11(2):171-175.
- (2) RUBINSTEIN A. Ginecología Infanto Juvenil. *Revista de la Cooperadora del Hospital de Niños.* 2012;14(87):20-22.
- (3) PASQUALINI D. Los y las adolescentes. En: *Salud y bienestar de adolescentes jóvenes: una mirada integral.* 1ª Edición. Buenos Aires: OPS; 2010. Cap. 1, pp. 27-39.
- (4) JOHNSON SB, BLUM RW, GIEDD JN. Adolescent Maturity and the Brain: The promise and pitfalls of neuroscience research in adolescent health policy. *J Adol Health.* 2009;45(3):216-221. <<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jadohealth.2009.05.016>>
- (5) PAPALIA D, OLDS S, FELDMAN R. Desarrollo físico y cognoscitivo en la adolescencia. En: *Desarrollo humano.* 9ª Edición. México: Mc Graw Hill; 2004. Parte V; cap.10, pp. 424-466.
- (6) PÉREZ E, BAILEZ M. Genitales ambiguos. En: LEWITAN G (ed.). *Ginecología de niñas y adolescentes.* Ediciones Journal; 2013, cap. 6, pp. 53-62.
- (7) BREYSEM L, RAYYAN M, BOGAERT G, VANHOLE C, SMET M-H. High-resolution perineal ultrasound of a paraurethral cyst in neonate. *European Society of Radiology* 2008:2701-2703. <<https://doi.org/10.1007/s00330-008-1007-9>>
- (8) EMANS S, LAUFER M. Anomalías estructurales de aparato reproductor femenino. En: Emans (ed.). *Ginecología en la infancia y la adolescencia.* 6ª edición. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams; 2013, cap. 12, pp. 188-237.
- (9) LÓPEZ KAUFMAN C. Trastornos del crecimiento y desarrollo mamario en la infancia. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv.* 2004;11(2):138-143.
- (10) ESCOBAR ME, GRYNGARTEN M. Desarrollo mamario prematuro: etiología y evolución. *Revista Hospital de Niños de Buenos Aires.* 2000;45(202):62-68.
- (11) ZEIGUER N. Patología del Tracto Genital. En: *Manual de Ginecología Infanto Juvenil.* Editorial Ascune SAGI; 2003, cap. XXII, pp. 305-357.
- (12) ZUCCARDI L, BOU-KHAIR R. Quistes de ovario: manejo clínico-quirúrgico en la etapa neonatal, la niñez y la adolescencia. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires.* 2003;45(202):81-89.
- (13) GARCÍA S. La consulta ginecológica en la niña. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv.* 2004;11(2):93-96.

- (14) ESCOBAR ME, GRYNGARTEN M. Guías para el diagnóstico del desarrollo sexual precoz en la niña. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires*. 2003;45(202):118-121.
- (15) YTURRIAGA MATARRANZ R. Pubertad Precoz Central. En POMBO M y col. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª Edición. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España; 2009, cap. 44, pp. 505-513.
- (16) DEI M, DI MAGGIO F, DI PAOLO G. Vulvovaginitis en childhood: Best practices. *Obstet Gynaecol*. 2010;24:129-137.
- (17) OCAMPO D, RAHMAN G, GIUGNO S, RISSO P, RUBINSTEIN A. Vulvovaginitis en una población pediátrica: relación entre el agente etiológico, la edad y el estadio de Tanner mamario. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):65-74. <<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.65>>
- (18) RAHMAN G, OCAMPO D, RUBINSTEIN A. Sangrado genital en la niña. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv*. 2009;16(3):134-137.
- (19) SÁNCHEZ DE LA CRUZ E. Traumatismo genital. En SÁNCHEZ DE LA CRUZ E. *Ginecología Infanto Juvenil*. Editorial Panamericana, 2011, cap. 13, pp. 157-160.
- (20) RICOVER L. Afecciones dermatológicas de la vulva en la niña. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv*. 2004;11(2):116-122.
- (21) SCHOBBER J, DULABON L, MARTIN ALGUACIL N, KOW, L-M, PFAFF D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006;19(5):337-339. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.06.004>>
- (22) OCAMPO D. Hallazgos ginecológicos en pacientes con sospecha de abuso sexual en un hospital pediátrico. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv*. 2006;13(3):159-166.
- (23) FISHER M, LARA TORRE E. Update on Key Topics in Adolescent Gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(1):51-57. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2012.09.008>>
- (24) JOTHILAKSHMI PK, SALVI NR, HAYDEN BE, BOSE-HAIDER B. Labial reduction in adolescent. A case series study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22(1):53-55. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.03.008>>
- (25) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, DIAZ A, LAUFER MR, BREECH LL. Menstruation in girls and adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Pediatrics*. 2006;118(5):2245-2250. <<https://doi.org/10.1542/peds.2006-2481>>
- (26) MIECHI H, SERPA I. Avances en reproducción. En *Endocrinología ginecológica. Una visión latinoamericana en el siglo XXI*. ALEG. Ediciones Journal; 2013, cap. 5, pp. 149-156.

- (27) EZER SS, OGUZKURT P, INCE E, TEMIZ A, BOLAT FA, HICSONMEZ A. Surgical treatment of the solid breast masses en female adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(1):31-35. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2012.09.004>>
- (28) PEREYRA PACHECO B y col. Algias pelvianas agudas y crónicas. En *SAGIJ Manual de Ginecología Infanto Juvenil*. 2003, cap. XXVI, pp. 393-399.
- (29) LAILLA VICENS. Ginecología pediátrica. En: CRUZ HERNÁNDEZ. *Tratado de Pediatría Volumen II*, 9ª Edición. Editorial Ergon; 2006, cap. 21.8, pp. 1716-1723.
- (30) LORIAUX DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2957-2968. <<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2744>>
- (31) LAUFER M. Masas de los anejos. En EMANS, *Ginecología en la infancia y la adolescencia.*, 6ª edición. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams; 2013, cap. 21, pp. 381-404.



# Enfoque de la atención de la mujer en edad reproductiva

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La edad reproductiva reviste singular importancia en este grupo etáreo en el que la morbimortalidad impacta precisamente en su futuro, no sólo reproductivo sino en su calidad de vida. Es la etapa de mayor incesidencia de problemas prevalentes biopsicosociales que pueden acrecentarse en la medida que no emerjan como tales en estados y países que no han demostrado su compromiso en el contexto de los cuidados primordiales de la salud de las mujeres. Las acciones y políticas específicas no parecen ser debidamente eficientes a la hora de establecer programas de promoprevención. El diseño de estos debe involucrar tres condiciones: implementación inmediata, accesibilidad y continuidad. De ello dependerá el logro de una meta sustentable y sostenible para las mujeres y sus familias.

## Palabras clave

Atención; edad reproductiva; mujeres; políticas públicas.

## Introducción

Cada etapa del ciclo de vida conlleva «oportunidades, desafíos y riesgos específicos», señala la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). En lo que denomina «la matriz de la desigualdad social» destaca a la edad como eje de muchas de estas inequidades.

Se sostiene que la pobreza tiene rostro de mujer y que la mortalidad materna es uno de los indicadores reveladores de la desigualdad y la discriminación, que afecta fundamentalmente a mujeres latinoamericanas y del Caribe.

Y se expresa en la Argentina a escasa distancia de las capitales más importantes del país como también en su interior profundo.

Son estas mujeres quienes más acusan el impacto de problemas prevalentes de su salud reproductiva a través de indicadores que amenazan de forma creciente la situación de salud actual.

En esta etapa se desarrollan diversas condiciones médicas y factores de riesgo de morbimortalidad, muchos de ellos asociados a los cambios endocrinos especialmente.

Se hace necesario elevar el nivel de conocimientos de la mujer desde edades tempranas. Deben plantearse estrategias y alternativas como la educación por pares y los promotores de salud sexual y reproductiva a nivel de la atención primaria de salud, escenario donde se logra el mayor impacto.

Precisamente es en la adultez joven donde la estrategia pasa por promover la interrelación generacional con participación de diferentes sectores de la sociedad y las ciencias sociales, a efectos de robustecer la integralidad.



## Epidemiología

En la etapa reproductiva es menester analizar qué patologías prevalentes, a través de su incidencia y su morbimortalidad, representan elementos a considerar para la interpretación de cada una de ellas.

Debe mencionarse el impacto que sobre ellas ejercen el entorno vulnerable y de desventaja que puede acompañar la vida de una mujer en edad fértil involucra, indudablemente, un factor de riesgo para su salud.

Una de las particularidades de los entornos en desventaja es la vulnerabilidad y la desigualdad que generan brechas respecto a otros entornos e implican que esta susceptibilidad no está determinada individualmente sino socialmente.

La pobreza incrementa la accesibilidad a los servicios de salud, educación y trabajo.

No pueden omitirse asimismo indicadores sensibles al género en salud sexual y reproductiva como:

- Esperanza de vida al nacer, por sexo
- Tasa global de fecundidad
- Porcentaje destinado a salud sexual y reproductiva del presupuesto de salud
- Porcentaje de población con acceso a servicios de salud sexual y reproductiva por sexo
- Número de mujeres y hombres en el mercado laboral formal
- Porcentaje de mujeres y hombres en órganos de gobierno
- Tiempo dedicado a realización de tareas no remuneradas, por sexo
- Inclusión de la educación sexual y reproductiva en el proceso educativo

- Porcentaje de mujeres y hombres escolarizados por niveles: educación primaria, secundaria y terciaria

### **Importancia de la figura del hombre en la salud reproductiva**

Un aspecto que requiere ser desarrollado dentro del sector Salud se refiere a la incorporación del hombre como sujeto activo en las diversas acciones de Salud Reproductiva, a fin de que comparta con la mujer las responsabilidades del trascendental proceso social que representa la formación de la familia, espacio en el cual se dan los procesos de salud y enfermedad.

### **Patologías prevalentes**

Es esta etapa una de las más representativas del riesgo. Este puede expresarse en:

- Riesgo reproductivo
- Riesgo biopsicosocial
- Riesgo oncológico
- Riesgo metabólico

Una herramienta para reducirlo está basada en la promo-prevención de la Salud Reproductiva, entendida como Salud Sexual y Reproductiva.

Los programas de detección revisten capital importancia analizando su efecto sobre los cuidados primordiales de la mujer en edad reproductiva, que pueden desglosarse en:

- Patologías ginecológicas puras
- Patologías no ginecológicas

Como un todo indivisible la mujer debe ser considerada una unidad de especial atención, donde no sólo el enfoque ginecológico se destinará al cuidado de su salud sino todas las disciplinas que de manera transversal impliquen su compromiso mediante:

- Prevención de patología del tracto genital inferior, que incluya la evaluación de lesiones del periano
- Prevención del cáncer de mama, endometrio y ovario
- Detección de infecciones de transmisión sexual (ITS) y VIH/SIDA
- Evaluar estado nutricional y riesgo metabólico y cardiovascular
- Exposición al riesgo medio ambiental
- Violencia de género
- Toda patología intercurrente o concurrente que altere su salud reproductiva
- Estrategias en anticoncepción
- Aborto
- Patologías endocrinas con impacto sobre el estado reproductivo
- Salud mental

## Desarrollo de programas

Todo programa de acción sobre la salud requiere de tres condiciones básicas:

- Implementación inmediata
- Accesibilidad
- Continuidad en el tiempo

## Implementación de un programa

La salud reproductiva es esencial para avanzar en el desarrollo y se ha destacado como una meta clave del tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible (Naciones Unidas): **Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.**

Como parte de este objetivo, la comunidad internacional está trabajando para lograr el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, incluidos los de planificación de la familia, información y educación, y la integración de la salud reproductiva en las estrategias y los programas nacionales para 2030.

Se establece una caja de herramientas que toma como base:

- Planificación
- Diseño
- Implementación
- Estrategias efectivas de programas de planificación familiar

En el año 2003 se creó en Argentina el Programa Nacional Salud Sexual y Procreación Responsable (PNSSyPR), para lograr el cumplimiento de los objetivos establecidos en la Ley Nacional Nº 25.673, que entre otras metas garantizó el acceso a la anticoncepción. Se consolidaron los programas de Salud Sexual y Reproductiva en todas las provincias y se incrementó el número de establecimientos sanitarios en todos los niveles de atención que brindan servicios de salud sexual y reproductiva. Entre 2003 y 2011 más de 6.000.000 de mujeres accedieron de manera gratuita a los métodos anticonceptivos. La implementación de esta política sanitaria llevó un proceso complejo, y los avances realizados fueron acompañados por nuevos desafíos.

## Accesibilidad

Para mantener la salud sexual y reproductiva, las personas necesitan tener acceso a información veraz y a un método anticonceptivo de su elección que sea seguro, eficaz, asequible y aceptable.

Deben estar informadas de los factores de riesgo de esta etapa y conducidas al servicio de salud que los valore y allane su terapéutica y/o rehabilitación en los diferentes niveles de atención.

A la hora de decidir su maternidad, las mujeres deben disponer de acceso a servicios que las ayuden a tener un embarazo adecuado, un parto sin riesgo y un recién nacido sano

Todas las personas tienen derecho a elegir sus opciones preferidas en el ámbito de la salud sexual y reproductiva. El Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) trabaja para lograr el objetivo del acceso universal a la salud y los derechos sexuales y reproductivos.

## Continuidad

Lo ideal es que exista una continuidad en la atención sanitaria, de manera que se proporcione atención médica a la persona de forma coordinada y sin interrupciones, a pesar de la complejidad del sistema sanitario y de la participación de diferentes profesionales de distintos ámbitos de sanidad. De este modo, todas las personas involucradas en el cuidado de la salud, incluida la persona que recibe la atención, se comunican y trabajan entre sí para coordinar la atención sanitaria y establecer metas para su cuidado.

Sin embargo, la continuidad en la atención sanitaria no es siempre fácil de lograr, especialmente en los lugares donde el sistema de atención sanitaria es complicado y está muy segmentado. La falta de continuidad se

refleja en las usuarias, expresada en desorientación en las consultas y la incidencia en el incremento del riesgo

Sin las tres condiciones señaladas será imposible obtener un logro para mejorar el cuidado primordial de la mujer. Un Programa que carezca perfil de continuidad no merece, siquiera, iniciarlo. No olvidemos que de él depende la salud de las mujeres, en este caso de su salud reproductiva.

## Recomendaciones finales

Las Conferencias Internacionales de Promoción de la Salud, desde Ottawa a Yakarta, sostienen en forma permanente que las políticas de salud potencien y se enfoquen a empoderar a las mujeres, de forma que ellas y los profesionales de salud tomen conciencia de sus derechos a ella.

Los aspectos que describen estas conferencias se pueden resumir en cuatro puntos:

- Concienciación de las mujeres acerca de su derecho a decidir sobre su salud.
- Participación real de las mujeres en la toma de decisiones sobre las prácticas que son favorables a la salud de la población general y suya propia.
- Compartir equitativamente con los hombres las tareas del cuidado a la salud en la familia.
- Invertir en recursos e infraestructuras adecuadas a las necesidades y percepciones de salud de las mujeres.

Estas políticas no son suficientes si no hay una transformación de las mujeres que las haga desarrollar sus plenos derechos: lo que quiere decir que las acciones de promoción de la salud de las mujeres tienen que desarrollar la concienciación de sus derechos.

*En síntesis:* todas las acciones en salud que se dirijan a mujeres en edad reproductiva deberán, básicamente, apuntar a este ciclo vital en que las políticas de desarrollo, promoción y prevención no siempre exhiben su direccionamiento.

No olvidemos que el fracaso de los programas de asistencia requieren su continuidad y actualización para cumplir debidamente el objetivo de asistir y proteger a una mujer sana como célula básica de la familia.

## Bibliografía

- (1) COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE (CEPAL). Panorama social de América Latina. Informe 2019. <<https://www.cepal.org/es/publicaciones/44969-panorama-social-america-latina-2019>>
- (2) COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE (CEPAL). Intervención de Alicia Bárcena, Secretaria Ejecutiva de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), con ocasión del Taller de Ideas «Transversalización del enfoque de género en la Agenda 2030: un compromiso de toda la CEPAL con los derechos y la autonomía de las mujeres». 2017. <[https://www.cepal.org/sites/default/files/speech/files/c1700360\\_web.pdf](https://www.cepal.org/sites/default/files/speech/files/c1700360_web.pdf)>
- (3) FONDO DE POBLACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (UNFPA). Directrices operacionales para la educación integral de la sexualidad. 2014. <[https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA\\_OperationalGuidanceREV\\_ES\\_web.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA_OperationalGuidanceREV_ES_web.pdf)>
- (4) MARTÍNEZ ABREU J, MARTÍNEZ ABREU J, GONZÁLEZ PONCE G. Salud de la mujer en edad fértil, su preparación para la maternidad y la familia. *Rev Méd Electr.* 2018;40(2). <[http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2723/pdf\\_398](http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2723/pdf_398)>
- (5) BYGREN LO. Intergenerational health responses to adverse and enriched environments. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:49-60. <<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114419>>
- (6) HERRERA CUENCA M. Mujeres en edad fértil: Etapa crucial en la vida para el desarrollo óptimo de las futuras generaciones. *An Venez Nutr.* 2017;30(2):112-119. <<https://www.analesdenutricion.org.ve/ediciones/2017/2/art-5/>>

- (7) MINISTERIO DE SALUD (CHILE). Manual de Atención Personalizada en el Proceso Reproductivo, 2008.
- (8) MINISTERIO DE SANIDAD (ESPAÑA). Salud sexual y reproductiva. <[www.mscbs.gob.es](http://www.mscbs.gob.es)>
- (9) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), abril 2021.
- (10) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), diciembre 2020.
- (11) MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Ley de Salud sexual y Reproductiva y Procreación Responsable, 2003.
- (12) AECID Paraguay. Guía para la elaboración de Programas y proyectos de salud sexual y reproductiva, junio 2019.





# Miomatosis uterina

**MARIANO GRILLI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

**DÉBORA ZENCICH**

SERVICIO DE GINECOLOGIA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

COLABORARON:

**CAMILA MEJÍAS**

MÉDICA RESIDENTE DE 3º AÑO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

**JAVIER MACCIÓ**

MÉDICO RESIDENTE DE 4º AÑO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

## Resumen

Los miomas uterinos son tumores primariamente benignos que se originan en el músculo liso. Tienen un comportamiento clínico variable, desde no ser percibidos por su carácter asintomático hasta situaciones límites en la que comprometen la calidad de vida. La práctica del examen ginecológico periódico proporciona hallazgos y permite el accionar de terapéuticas acordes a cada caso. Con prevalencia en la madurez sexual, suelen detectarse en pacientes adolescentes, en las que debe controlarse su evolución. La incorporación de tecnologías quirúrgicas endoscópicas y los fármacos actuales combinan una terapéutica cada vez más aceptada, logrando la preservación uterina como también permiten una perspectiva diferente en pacientes jóvenes. No puede omitirse la importancia de la miomatosis uterina sobre la reproducción humana y su evolución, como también en distintas situaciones

de salud/enfermedad en las que muestra su importancia como patología prevalente.

## Palabras clave

Mioma uterino; clínica; reproducción.

## Generalidades

Los **miomas uterinos** son *neoplasias benignas compuestas de músculo liso y colágeno*, y de manera típica, surgen en el miometrio y suelen ser múltiples. En su desarrollo y crecimiento influye el aporte hormonal de estrógenos y progesterona. Su incidencia general es variable, se estima entre el 20 a 35 % en mujeres en edad reproductiva, sobre todo en mayores de 30 años, pero alcanza niveles del 70-80 % conforme pasan los años hasta el final de su edad reproductiva. El mecanismo exacto de su génesis no es bien conocido, pero sí se sabe que los estrógenos estimulan ciertos factores de crecimiento miometrial, los cuales están elevados en las células del músculo liso de los miomas. Esto también explicaría su disminución cuando los estrógenos disminuyen en el climaterio.

Si bien la mayoría de los miomas pueden crecer sin mostrar síntomas clínicos, según su ubicación, número y tamaño pueden producir sangrado uterino anormal y/o dolor pelviano crónico, lo que sin duda lleva a un grado de afectación en la calidad de vida de las mujeres.

De 1998 a 2005, el 25 % de las hospitalizaciones de índole ginecológica fueron para la atención de síntomas relacionados con la miomatosis uterina.

El ultrasonido es un método de imagen no invasivo, bien tolerado por las pacientes, que es de utilidad para evaluar la arquitectura uterina y la posibilidad de lesiones miomatosas que requieran más estudios o incluso cirugía.

En determinados casos, como miomas múltiples, previo al tratamiento quirúrgico y cuando hay morbilidades asociadas, la resonancia magnética puede aportarnos información valiosa que puede ayudar al mejor planeamiento quirúrgico y como guía para la elección de la mejor alternativa terapéutica para la paciente.

## Epidemiología y factores de riesgo

Los miomas uterinos tienen alta frecuencia en las mujeres en edad reproductiva, alcanzando una prevalencia real del 50-60 % de ellas. En el **CUADRO 1** se muestran algunos de los factores de riesgo.

La presencia de miomas uterinos es menor en Europa que en Estados Unidos, alegando para ello una posible diferencia racial. Son múltiples los factores que influyen en la aparición y evolución de los miomas:

- **Raza:** las mujeres afroamericanas tienen 3-9 veces mayor prevalencia de miomas, comparadas con las asiáticas y las de raza blanca.
- **Agregación familiar:** la miomatosis uterina familiar es factor de riesgo para la aparición de miomas, con un comportamiento diferente a los miomas no familiares. Su incidencia es 2,5 veces mayor en mujeres con al menos tres familiares de primer grado con miomatosis y aumenta el riesgo relativo a 5,7 si el familiar desarrolla el mioma antes de los 45 años.

- **Factores de la reproducción:** la menarca precoz (< 10 años) y la exposición intraútero al dietilestilbestrol se han relacionado con la aparición de miomas. Los miomas son menos frecuentes en las mujeres que han gestado, que han tenido una maternidad temprana, multíparas (a mayor número de gestaciones mayor es el efecto protector) y con un corto intervalo desde la última gestación. Solo los embarazos que alcanzan la viabilidad fetal disminuyen la incidencia de miomatosis.
- **Tratamientos hormonales:** la respuesta de los miomas al estímulo hormonal varía en función de dosis, vía de administración, sustancia empleada y tiempo de administración.
- **Otros factores:** el tabaco reduce la aparición de miomas, sobre todo en mujeres que consumen más de 10 cigarrillos/día, excepto en mujeres de raza negra. La hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus también se han asociado con un aumento del riesgo en el desarrollo de miomas. La dieta rica en vitamina A y el alto consumo de carnes rojas parecen aumentar la incidencia de miomas.

Otros factores que están bien definidos como riesgo para desarrollar miomatosis uterina, todavía no se comprenden en su totalidad. Estos factores incluyen edad, raza, índice de masa corporal, herencia, factores reproductivos, hormonales, obesidad, hábitos del estilo de vida como dieta, consumo de cafeína y alcohol, tabaquismo, actividad física y estrés; ambientales y otros como hipertensión e infecciones. El impacto que estos factores podría producir en las pacientes con miomatosis uterina son discordantes en la literatura, siendo más frecuentes algunos que otros, de

acuerdo al momento de diagnóstico, con presencia de síntomas o no, que se han utilizado los distintos estudios.

FACTOR	EFFECTO EN EL RIESGO	CAUSA POSIBLE
Menarca temprana	Incremento	Mayor exposición a estrógenos
IMC elevado	Incremento	Mayor conversión de andrógenos en estrógenos
Familiar afectado	Incremento	Diferencias genéticas en la producción o el metabolismo de hormonas
Raza afroamericana	Incremento	Diferencias genéticas en la producción o el metabolismo de hormonas
SOP	Incremento	Acción no antagonizada de estrógenos como consecuencia de anovulación

CUADRO 1

## Patogenia

En el desarrollo de miomas uterinos se han relacionado tres posibles eventos que ayuden a su génesis:

- Hormonas esteroideas sexuales
- Cicatrización desordenada
- Anomalías genéticas

A través de estos eventos desencadenantes, en la célula miometrial se produce un cambio genético o epigenético somático que le confiere mayor sensibilidad a factores de crecimiento y/o hormonas. Esto determina que

continúe una fase de expansión y crecimiento, con estimulación del entorno extracelular que proporciona la estructura necesaria para el aumento del tamaño del tumor.

## Clasificación

De acuerdo a su localización dentro de la anatomía uterina, los miomas se clasifican en *submucosos*, *intramurales*, *subserosos* y *pediculados* (FIGURAS 1 y 1.1). A su vez, los miomas submucosos se dividen de acuerdo a su grado de penetrancia en la cavidad uterina y la pared miometrial, de acuerdo a la clasificación de Wamsteker y de Blok:

- **0**: 100 % del fibroma protuye en la cavidad endometrial
- **I**: más del 50 % protuye en la cavidad endometrial
- **II**: menos del 50 % protuye en la cavidad endometrial (más del 50 % del mioma penetra en la pared miometrial)

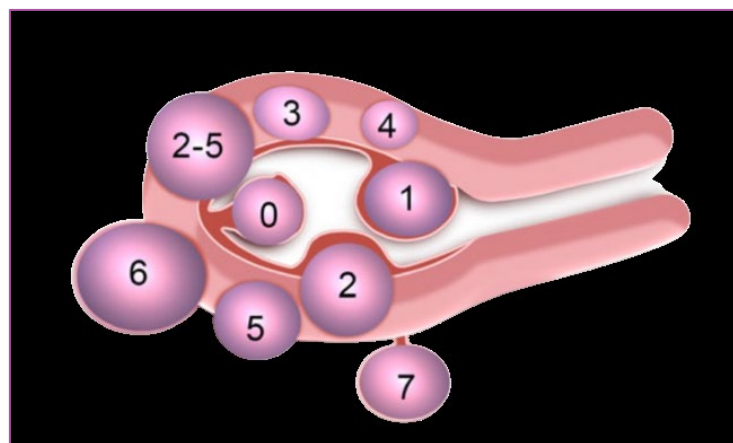


FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE MIOMAS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN (FIGO)

CLASIFICACIÓN DE MIOMAS	
<b>Submucoso</b>	0 100 % intracavitario 1 < 50 % intramural 2 ≥ 50 % intramural
<b>Intramural</b>	3 Contacta endometrio 100 % intramural 4 Intramural
<b>Subseroso</b>	5 Subseroso ≥ 50 % intramural 6 Subseroso < 50 % intramural 7 Subseroso pediculado 8 Otros (cervical, parásito, etc.)
<b>Mioma híbrido</b>	2-5 Mioma intramural con proyección subserosa y submucosa

FIGURA 1.1. CLASIFICACIÓN DE MIOMAS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN (FIGO)

## Presentación clínica

De acuerdo a su localización y tamaño, los miomas uterinos pueden producir diversos síntomas que pueden afectar en mayor o menor medida la calidad de vida de la paciente. Algunas de ellas tan significativas que generan grandes alteraciones y dificultades en sus actividades de la vida diaria.

Los miomas submucosos, los cuales son intracavitarios, provocan, por lo general, sangrado abundante, menstruaciones extensas y pueden ser resecados por histeroscopia.

Los subserosos que, si no son muy grandes no suelen causar ningún síntoma, ni entorpecen un embarazo, ni su evolución, en ocasiones pueden ser pediculados.

Los intramurales confinados en el interior del miometrio sin comprometer la cavidad abdominal provocan sangrado, dolor y cuando

crecen mucho comprimen y desplazan estructuras vecinas. La distorsión de la cavidad uterina que provocan puede ser causa de subfertilidad y del mismo modo, disminución en las tasas de embarazo; estas causas obligan a su tratamiento.

En por lo menos el 30 % de los casos, se produce SUA que cursan con morbilidades debido a ello como anemia secundaria al sangrado, presión pélvica con síntomas urinarios, estreñimiento y tenesmo.

Muchas mujeres tienen impactos sobre la vida social y su trabajo, que son muy dificultosos de poder evaluar y captar efectivamente en la consulta. Esto representa un gran impacto en su calidad de vida que afecta su productividad laboral y además su compromiso con las personas que las rodean. El distrés emocional que podrían provocar los síntomas severos producto de la miomatosis uterina, asimismo podría necesitar un enfoque multidisciplinario en conjunto con Salud Mental para mejorar la atención medica de estas pacientes con una patología tan prevalente.

Se calcula que en los Estados Unidos representa casi el 30 % de todas las hysterectomías en mujeres entre 18-30 años y se estima que los fibromas uterinos cuestan entre US\$ 5,9 y US\$ 34,4 mil millones anuales. Entre 1993 a 2003 causó un incremento en las admisiones en un 20 % en los hospitales de los Estados Unidos y sigue siendo el diagnóstico más frecuente como causa de hospitalización por condiciones ginecológicas en mujeres entre 15-54 años. De 1997 a 2015 la tasa de hysterectomía debida a miomatosis uterina disminuyó del 31,4% al 26,9% y en contraste cirugías alternativas como la miomectomía y la embolización de las arterias uterinas aumentó durante el mismo periodo.



## Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino anormal (SUA) es el síntoma mas frecuente entre las pacientes sintomáticas.

Como definición, el SUA enmarca el concepto semiológico que se refiere a los *sangrados genitales que están por fuera de lo esperado en los eventos fisiológicos en la mujer* y que se originan en el útero, como órgano.

El sangrado uterino, puede clasificarse según FIGO, como se muestra en la **TABLA 1**.

CATEGORÍA	NORMAL	ANORMAL	
Frecuencia	Ausente (no menstruaciones o sangrado) = amenorrea		
	Frecuente( < 24 días)		
	Normal (28 a 34 días)		
	Infrecuente (> 36 días)		
Duración	Prolongado (> 8 días)		
	Normal (menor a 8 días)		
Regularidad	Variación regular (del más corto al más largo ≤ 9 días)		
	Irregular (del más corto al más largo ≥ 10 días)		
Volúmenes de flujo	Abundante		
	Normal		
	Escaso		
Sangrado intermenstrual	No		
	Aleatorio		
	Cíclico		Ciclo temprano
			Mitad de ciclo
			Ciclo tardío
Hemorragia no programada con medicamentos hormonales (ejemplo: AO,	No se aplica (no en la medicación hormonal)		
	Ninguno (sobre la medicación hormonal)		

CATEGORÍA	NORMAL	ANORMAL
anillos o parches)	Presente	

TABLA 1. LÍMITES SUGERIDOS PARA VALORAR LA NORMALIDAD DEL CICLO MENSTRUAL

De acuerdo con la gravedad del síntoma, muchas pacientes encuentran realmente afectada su vida diaria, resolviéndose en depresión, aislamiento y ausentismo laboral, así como también comorbilidades asociadas a los sangrados abundantes.

En muchas ocasiones, las pacientes se sienten obligadas a permanecer en el hogar porque desconocen en qué momento podrán sufrir un episodio repentino de sangrado abundante que las avergüence en público, así como también no poder acceder a servicios higiénicos que les permita sobrellevar su situación.

## Sensación de presión, dolor y dismenorrea

Cuando, debido a miomatosis, un útero aumenta suficientemente su tamaño, puede provocar sensación compresiva, lo que además puede derivarse en disminución de la capacidad de la vejiga para distenderse, generando polaquiuria e incontinencia urinaria.

Este mismo crecimiento puede producir compresión del recto generando de esta manera estreñimiento.

Los miomas laterales pueden incluso generar compresión ureteral, derivados en obstrucción e hidronefrosis.

Por lo general, estas pacientes con leiomiomas uterinos presentan dolor pelviano crónico y, en ocasiones, dispareunia, principalmente en la penetración profunda.

En algunos casos, como degeneración del mioma y/o su prolapso, puede generarse dolor pélvico agudo, que puede acompañarse, además, por fiebre y leucocitosis.

En las mujeres que presentan un mioma prolapso, típicamente tendrán dolor cólico, pérdida hemática o secreción serohemática.

## Subfertilidad y pérdida de embarazo

Un síntoma frecuente acompañado de los leiomiomas es la subfertilidad. Se estima que aproximadamente el 2 al 3 % de los casos de subfertilidad se deben por completo a leiomiomas.

Existen muchos mecanismos propuestos que explicarían por qué los miomas causan esterilidad, entre ellos se encuentran los factores mecánicos en el transporte e implantación de gametos, alteraciones de la vasculatura uterina, efectos inflamatorios en el endometrio e impacto directo en la expresión de genes durante la ventana de implantación.

Entre los factores mecánicos están la oclusión de los orificios tubáricos y la alteración de las contracciones uterinas normales que impulsan a los espermatozoides o al óvulo, así como también, y uno de los más importantes, la deformidad de la cavidad endometrial.

Los cambios que generan inflamación endometrial y cambios vasculares que pueden entorpecer o impedir la implantación.

Se ha detectado un vínculo importante entre la subfertilidad y los leiomiomas submucosos, mayor que con los tumores situados en otro sitio. No tienen tanta fuerza las relaciones entre la subfertilidad y los leiomiomas intramurales y subserosos que no distorsionan la cavidad endometrial.

## Distrés emocional

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define «calidad de vida» como «la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno».

La apreciación de calidad de vida está estrictamente relacionada con las diferentes necesidades de cada mujer, relativo a su sensación de bienestar, felicidad, conformidad o disconformidad y sensaciones con respecto al presente y futuro.

El dolor, la incertidumbre ante posibles accidentes por sangrados espontáneos, los sangrados uterinos anormales en cuantías excesivas llevan a un estado, no solo de incertidumbre, sino que en algunas mujeres deviene en aislamiento, reclusión, ausentismo laboral y a eventos importantes personales, ansiedad, depresión, entre otros.

La descripción de falta de control sobre su propio cuerpo o salud es un síntoma común relatado por gran número de pacientes con miomas uterinos sintomáticos. Síntoma que puede llevar a grandes afectaciones no solo emocionales, sino también financiera en su trabajo y sobre el sistema de salud.

## Otras manifestaciones clínicas

En raras ocasiones, las mujeres con leiomiomas pueden presentar el llamado *síndrome de eritrocitosis miomatosa*; tal situación puede ser consecuencia de la producción excesiva de eritropoyetina por los riñones o por los propios leiomiomas. En ambos casos, el valor hemático se normaliza después de la histerectomía.

Los leiomiomas en ocasiones causan el *seudosíndrome de Meigs*. De manera tradicional, dicho síndrome comprende ascitis y derrame pleural, como alteraciones acompañantes de fibromas ováricos benignos. Sin embargo cualquier tumor pélvico, incluidos los leiomiomas quísticos grandes u otros quistes ováricos benignos, pueden ocasionar dicho conjunto de alteraciones. Su origen supuesto depende de la diferencia entre el riego arterial y el drenaje venoso y linfático que proviene de los leiomiomas. Después de la histerectomía, la ascitis y el hidrotórax muestran resolución.

## Evaluación de afectación de la calidad de vida

Para lograr una evaluación cuantificativa acerca de la afectación de los síntomas sobre la calidad de vida de las pacientes, el médico tratante cuenta con una herramienta, tipo cuestionario, que mide en números de 1 al 5 cuánto afecta cada uno de los síntomas más frecuentes en la calidad de vida de las pacientes, siendo 1 «nunca», 2 «un poco», 3 «algo», 4 «bastante» y 5 «muchísimo».

Este cuestionario, que se presenta al final del capítulo, versa sobre síntomas de fibromas uterinos y calidad de vida relacionada con la salud (UFS-QOL), es un cuestionario específico desarrollado para evaluar los síntomas de los fibromas uterinos y su impacto en la calidad de vida

relacionada con la salud (CDVRS). El UFS-QOL se ha utilizado en varios estudios de tratamiento de fibromas uterinos, incluidos estudios de embolización de la arteria uterina, ablación térmica por radiofrecuencia, cirugía ecográfica guiada por resonancia magnética y tratamiento con medicación.

## Miomatosis uterina: tratamiento médico

**Progestinas:** las progestinas orales o intramusculares podrían ser usadas para hemorragia uterina anormal asociada a miomatosis. En mujeres con sangrado uterino relacionado con miomas, el LNG-IUS ha mostrado reducir sangrado y mejorar la anemia; sin embargo, el volumen tumoral no se redujo.

**Anticonceptivos orales:** combinar estrógenos y progestinas es una estrategia para manejo de la hemorragia uterina anormal, esta terapia puede inducir atrofia endometrial y estabiliza el endometrio, pero el tamaño del mioma no cambia.

**Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs):** son ligandos no esteroideos de los receptores estrogénicos con efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido blanco. El raloxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en los miomas, reduce la proliferación celular y no tiene actividad agonista endometrial. No hay evidencia suficiente para recomendarlos en disminución del tamaño o mejoría de los síntomas. El tamoxifeno no parece ser una opción dado su efecto agonista en endometrio y sus efectos adversos.

**Inhibidores de aromatasa:** en la premenopausia, su uso resulta en una elevación de los niveles plasmáticos de estradiol, por lo que no son convenientes para el manejo de los miomas. Sin embargo, pueden

contribuir al decremento local de los niveles de estradiol dentro de los miomas. Un estudio ha sugerido que pudieran controlar el sangrado. Los datos clínicos son limitados para usarlos como tratamiento médico para los miomas.

**Análogos de GNRH:** son compuestos sintéticos estrechamente relacionados con la molécula natural, los análogos agonistas inducen estimulación de la secreción de gonadotrofinas después de ocupar sus receptores, seguido por una desensibilización, bloqueando el eje de gonadotrofinas. Los antagonistas inducen bloqueo inmediato y un decremento de niveles de LH y FSH. Como consecuencia, tanto los niveles de estrógeno como de progesterona alcanzan niveles posmenopáusicos. Esta propiedad ha sido usada para manejo de los miomas. Pueden controlar el sangrado, así corrigen la anemia, y reducen el volumen de los miomas en un 50 %, lo que facilita los procedimientos quirúrgicos subsecuentes. La complicación más importante es la osteoporosis tras tratamientos prolongados (doce meses o más) y suele ser el factor limitante. Están aprobados para administración preoperatoria durante tres a seis meses, junto con suplementos de hierro, para facilitar la cirugía y mejorar la anemia antes de la cirugía.

**Moduladores de los receptores selectivos de progesterona (SPRMs):** la mifepristona y el acetato de ulipristal son tan efectivos en reducir los miomas como el volumen uterino. El volumen de los miomas se redujo en 17 a 57 % y el volumen uterino en 9 a 53 % tras el manejo con SPRMs comparado con placebo. Los SPRMs controlan el volumen uterino por un periodo prolongado de más de seis meses después de discontinuar el tratamiento. En el uso de la mifepristona hay tres desventajas: un aumento del 3 al 9 % de las transaminasas, oleadas de calor del 10 al 20 % y engrosamiento endometrial. El acetato de ulipristal normaliza el sangrado

menstrual en el 90 % de las pacientes induciendo amenorrea en torno al 75 %, y lo hace rápidamente, en una semana.

## Tratamiento quirúrgico de miomas según ubicación

**Miomas submucosos:** miomectomía por vía histeroscópica (a mayor número de miomas en la cavidad, menor tasa de éxito del procedimiento). Es el tratamiento quirúrgico de primera línea en los miomas tipo 0 y 1 (grado de recomendación B) y en los de tipo 1 hasta 4 cm.

**Miomas submucosos con componente intramural > 50% (miomas tipo 2):** miomectomía por vía laparoscópica (algunos autores consideran la histeroscopia para el manejo del componente submucoso). En caso de miomas submucosos de gran tamaño, algunas publicaciones recomiendan utilizar análogos GnRH para lograr disminuir su tamaño pasando de un tipo 2 a un tipo 1 en profundidad miometrial y realizar el procedimiento en dos tiempos.

**Miomas intramurales:** miomectomía por vía laparoscópica/laparotómica (considerar vía laparotómica si hay mioma único mayor a 12 cm o más de tres miomas mayores a 6 cm).

**Miomas subserosos:** miomectomía por vía laparoscópica/laparotómica (considerar vía laparotómica si hay mioma único mayor a 12 cm o más de tres miomas mayores a 6 cm).

**Histerectomía:** en caso de miomas sintomáticos (sangrado, dolor, anemia refractaria al tratamiento) cuando la fertilidad no reviste interés (paridad cumplida). Puede ser por vía laparotómica, laparoscópica, vaginal o robótica.



**Embolización de arterias uterinas (EAU):** herramienta terapéutica sumamente importante para el tratamiento de la miomatosis uterina sintomática con conservación del órgano y para los casos en los que existen imposibilidad o riesgos para el tratamiento convencional. Beneficia a las mujeres con miomas sintomáticos, en las cuales la sintomatología requiera una intervención urgente, en las que la cirugía (laparoscopia o laparotómica) se encuentra contraindicada por riesgo quirúrgico, por imposibilidades técnicas, por obesidad de la paciente o por su negativa a la intervención. La embolización de arterias uterinas genera buen control del sangrado dentro de los seis meses de producido el procedimiento, sin embargo, existe muy poca referencia de la eficacia de la EAU en la resolución de los otros síntomas acompañantes de los miomas uterinos, como el dolor pélvico, la distensión abdominal y la polaquiuria. Los resultados más importantes se obtienen en los casos de miomas intramurales, constituyendo su principal indicación. En cuanto al grado de satisfacción post-tratamiento, según diversas publicaciones, entre el 62,5 % y el 93 % de las pacientes declararon su satisfacción tras un período de seguimiento de seis meses y en un 79 % de los casos refirieron estar dispuestas a repetir el procedimiento en el caso de que fuese necesario. El American College of Obstetrics & Gynecology (ACOG) especifica claramente que la embolización de miomas sintomáticos es un muy buen tratamiento para pacientes adecuadamente seleccionadas si es realizado por radiólogos intervencionistas expertos e indicado por el ginecólogo.

**Miolisis:** consiste en la destrucción *in situ* de los tumores por vía laparoscópica mediante láser NdYAG, electrocoagulación, radiofrecuencia o crioterapia. La ausencia de trabajos aleatorizados a largo plazo genera que no sea una práctica muy difundida en la actualidad.

## Bibliografía

- (1) RIZK BRMB, KHALAF Y, BORAHAY MA (eds.). *Fibroids and Reproduction*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021.
- (2) WAMSTEKER K, DE BLOK S. Resection of intrauterine fibroids. In: Lewis BV, Magos AL (eds). *Endometrial Ablation*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1993.
- (3) MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG*. 2017;124(2):185-189. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14431>>
- (4) COMITÉ DE MEDICINA REPRODUCTIVA DE FLASOG. *Manejo médico de miomatosis uterina*, 2015.
- (5) ASADA H, YAMAGATA Y, TAKETANI T, MATSUOKA A, TAMURA H, HATTORI N, OHGANE J, HATTORI N, SHIOTA K, SUGINO N. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(9):539-545. <<https://doi.org/10.1093/molehr/gan045>>
- (6) HOFFMAN, SCHORGE, BRADSHAW, HALVORSON, SHAFFER. *Williams Ginecología. Masas Pélvicas*. 3° ed. McGraw-Hill; 2018, pp. 202-229.
- (7) BROSENS J, CAMPO R, GORDTS S, BROSENS I. Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1452-1454. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00346-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00346-7)>
- (8) FARHI J, ASHKENAZI J, FELDBERG D, DICKER D, ORVIETO R, BEN RAFAEL Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2576-2578. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135748>>
- (9) AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2006. <[https://www.fertstert.org/issue/S0015-0282\(06\)X0166-8](https://www.fertstert.org/issue/S0015-0282(06)X0166-8)>
- (10) SUAREZ OCEGUERA J, DE LA CRUZ DE OÑA A, ORTEGA DUGROT Y, VASQUEZ LUNA F. Calidad de vida de pacientes con miomas uterinos, sintomáticas, tratadas con embolización de las arterias uterinas. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2018;9(4):78-95. <<http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1299/888>>
- (11) SPIES JB, COYNE K, GUAOU GUAOU N, BOYLE D, SKYRNARZ-MURPHY K, GONZALVES SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):290-300. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01702-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01702-1)>

- (12) HARDING G, COYNE KS, THOMPSON CL, SPIES JB. *Health and Quality of Life Outcomes*. Washington DC: BioMed Central Ltd. Open Access. 2008.
- (13) KENZHEBEKOVNA SMAILOVA L, SAYATOVICH ISKAKOV S, SERIKBAEVNA TULETOVA A, AMIRZHANOVICH SHEGENOV G, AMANTAEVNA KASENOVA D. Assessing the Quality of Life of Patients with Symptomatic Uterine Fibroid. *Systematic Review Pharmacy*. 2020;11(2):176-182. <<http://dx.doi.org/10.5530/srp.2019.2.04>>
- (14) NAFEES BANO S, JAFRI MA, KAZMI QA, BEGUM W. Uterine Myoma Symptoms & Quality of Life. *JGWH*. 2017;4(1). <<http://dx.doi.org/10.19080/jgwh.2017.04.555630>>
- (15) WILLIAMS V, JONES G, MAUSKOPF J, SPALDING J, DUCHANE J. Uterine Fibroids: A Review of Health-Related Quality of Life Assessment. *J Womens Health*. 2006;15(7):818-829. <<https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.818>>



# Sangrado uterino anormal (SUA)

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

**LUCRECIA FORESTIERI**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

## Resumen

El sangrado uterino anormal (SUA) está categorizado actualmente por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como patología de incidencia creciente en los distintos ciclos vitales de la mujer. Representa y sintetiza la expresión de las diferentes situaciones de salud de origen estructural y no estructural que se traducen en alteraciones en la calidad de vida. El ordenamiento de la clasificación actual, junto a un diagnóstico topográfico y etiológico, permitirán arribar a una terapéutica acorde a cada situación individual. La revisión de estos resultados permitirá, sin duda, la continuidad del ordenamiento iniciado por la FIGO y la actualización permanente en la terapéutica del SUA.

## Palabras clave

Útero; hemorragia; sangrado uterino anormal (SUA).

## Introducción

Una de las patologías prevalentes que alteran notablemente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de la mujer está representada por el sangrado de origen genital.

La hemorragia uterina anormal se define como *cualquier sangrado que difiera del patrón menstrual en frecuencia, cantidad y duración*.

El sangrado uterino anormal categoriza al sangrado procedente de la cavidad uterina cualquiera sea el ciclo vital de la mujer.

## Epidemiología

La prevalencia del SUA se estima entre el 14,5 al 25 %, a tal punto que ocasiona el 20 % de las consultas y el 25 % de todas las cirugías ginecológicas: 65 % de las histerectomías y 100 % de las ablaciones endometriales. Es un campo multidisciplinario, donde convergen además de la anemia y sus consecuencias, alteraciones sociales, profesionales, sexuales, temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas e implicaciones económicas.

Si se considera la alteración de la calidad de vida de la mujer (CVM) medida por distintos índices no hay duda que las modificaciones afectan a estas mujeres en las que el SUA acentúa sus variables.

Uno de los indicadores de la CVRS es precisamente la salud que, asociada a otros factores, demuestra el estado actual de las pacientes que transitan la patología del SUA. Y es tan significativo que cuando el sistema de salud no siempre cubre las expectativas se acentúa esa situación.

La expresión sangrado genital representa para la mujer, según su ciclo vital, una preocupación para ella y su medio. El médico es quien debe arbitrar las medidas oportunamente dictadas para su resolución.

## SUA en los distintos ciclos vitales de la mujer

La prevalencia se estima en:

- 14/25 % en edad reproductiva
- 12,1/37 % en adolescencia
- 4/11 % en post-menopausia

## Etiología

Con el objetivo de definir topografía y carácter estructural o no estructural, es menester tomar la propuesta conceptualizada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Para establecer una terminología homogénea del sangrado uterino anormal, FIGO propuso en 2011 una nueva clasificación: denominación acorde que reemplace al uso no adecuado de términos como:

Menorragia (en todos sus usos, incluyendo menorragia esencial, menorragia idiopática, menorragia primaria, menorragia funcional, menorragia ovulatoria o anovulatoria) ▪ Metrorragia ▪ Hipermenorrea ▪ Hipomenorrea ▪ Menometrorragia ▪ Polimenorrea ▪ Polimenorragia ▪ Epimenorrea ▪ Epimenorragia ▪ Metropatía hemorrágica ▪ Sangrado uterino disfuncional ▪ Sangrado uterino funcional

## Terminología recomendada, definiciones y clasificaciones de síntomas de SUA

Las características clave son la regularidad, la frecuencia, la cantidad y duración del sangrado, pero cada uno de ellos puede presentar una variabilidad considerable.

FIGO establece:

1. Alteraciones de la regularidad (sangrado uterino irregular)
2. Ausencia de sangrado menstrual
3. Alteraciones de la cantidad (sangrado menstrual abundante, sangrado menstrual escaso)
4. Alteraciones en la duración (sangrado menstrual prolongado, sangrado menstrual acortado)
5. Sangrado irregular no menstrual

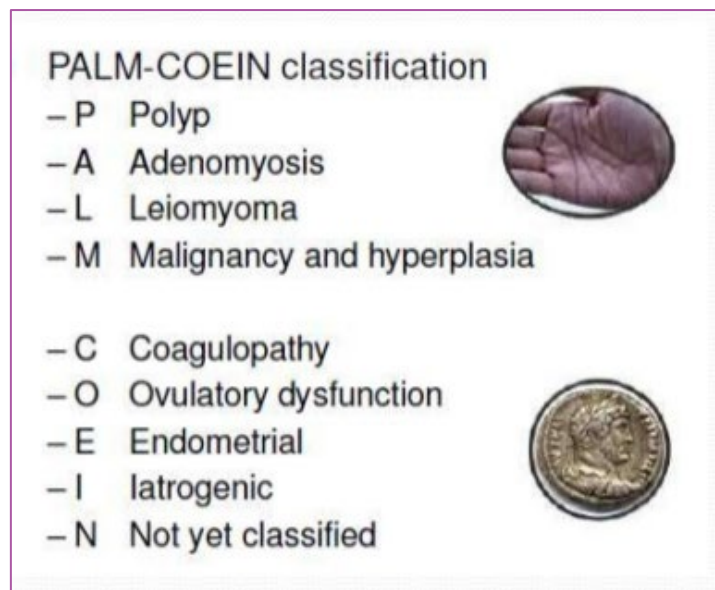
El Comité de Trastorno Menstrual (FMDC) definió dos sistemas:

El **sistema FIGO SUA 1**: para los parámetros del sangrado menstrual normal, determina un mecanismo que clarifica los diversos síntomas que comprenden AUBS. Se eliminan términos antes mencionados como menorragia, oligomenorrea, metrorragia y hemorragia uterina disfuncional.

El **sistema FIGO SUA 2**, también conocido como el *sistema PALM-COEIN*, proporciona una infraestructura estructurada para la investigación, la educación y la atención clínica al clasificar las diversas causas posibles o contribuyentes a los síntomas de SUA.

## Objetivos de la nueva clasificación

- Reconocer etiología funcional/estructural
- Determinar causas ginecológicas y extraginecológicas
- Permite identificar métodos diagnósticos mediante la localización específica
- Aporta identificación de lesiones



## Clínica

La anamnesis representa la herramienta básica para enfocar tanto la clínica como la aproximación diagnóstica del SUA. Los parámetros de consigna están representados por:

1. Ciclo vital de la mujer que consulta
2. Ritmo menstrual
3. Historia de su fertilidad



4. Uso de fármacos ginecológicos (esteroides sexuales como anticonceptivos) o extraginecológicos (aspirina, antiagregantes plaquetarios)
5. Cirugías previas, intervenciones uterinas (raspado uterino, AMEU, instrumentación por histerosalpingografía, histeroscopia o inserción de dispositivo intrauterino)
6. Gestaciones y su evolución (abortos espontáneos o provocados, partos y su vía: eutócico, instrumental o cesárea)
7. Uso de DIU o SIU
8. Patologías sistémicas (leucemia, mieloma)
9. Trasplante (renal, hepático, médula)

## Clasificación PALM

### (Pólipo/Adenomiosis/Leiomioma/Malignidad)

#### **Pólipos endometriales**

El pólipo endometrial es una lesión intracavitaria constituida por glándulas, estroma y vasos sanguíneos característicos. Microscópicamente presenta un estroma fibroso denso con vasos sanguíneos largos de paredes musculares gruesas. Lo anterior, sumado a la presencia de glándulas irregulares, con dilataciones quísticas, cubiertas por epitelio superficial, serán características claves en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades del endometrio.

Tienen una prevalencia entre el 7,8 al 34,9 % dada por variables como grupos étnicos, clínica y metodología diagnóstica aplicada. De todos modos la implementación creciente de la ecografía transvaginal y la histeroscopia ha modificado las cifras.

## **Patogenia de pólipos endometriales**

Se postula un origen monoclonal con proliferaciones monoclonales benignas del mesénquima.

*Anomalías cariotípicas:* se han documentado anomalías en clusters de cromosomas 6 (6p21) y 12 (12q15), que alterarían el proceso proliferativo determinando un sobrecrecimiento endometrial.

*Aumento de metaloproteinasas de matriz y citoquinas:* se ha demostrado un aumento al comparar con controles no solo en pólipos endometriales, sino también en múltiples enfermedades uterinas benignas.

*Desbalance niveles estrógenos/progesterona:* hormonas reguladoras de proliferación y apoptosis en el endometrio. Se presentan en sitios con mayor expresión de receptores de estrógeno, disminución de receptores de progesterona o ambos.

*Mutaciones genéticas:* genes HMGIC y HMGIY, que determinan una sobreexpresión de la aromatasas endometrial lo que ocasiona una mayor producción de estrógenos locales estimulando la proliferación.

Como factores protectores en su desarrollo, mediante efecto antiestrogénico a nivel endometrial, se han mencionado los anticonceptivos hormonales (ACO), los progestágenos puros y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Pueden ser sésiles o pediculados, únicos o múltiples, pueden medir desde milímetros hasta algunos centímetros. La localización más frecuente es fúndica pero pueden hacerlo en toda la topografía endometrial.

## **Clínica**

Si bien es habitual el hallazgo ecográfico de un pólipo endometrial, el síntoma predominante es el sangrado genital que define un 68 % de los casos, según ciclo vital, acentuándose en edad reproductiva.

## **Pólipos endometriales y relación oncológica**

La tasa de malignización de los pólipos endometriales se estima entre 0,5/7,6 y 8 %. El riesgo de cáncer de endometrio guarda relación con la edad progresiva. El SUA en la postmenopausia es considerado factor de riesgo oncológico. Existe consenso en que el riesgo de cáncer subyacente aumenta con la edad, y el sangrado de la post-menopausia se ha reportado como un factor importante de riesgo de malignidad.

No hay evidencia suficiente para HTA, DBT, uso de tamoxifeno y obesidad y pólipos. Por su parte, la menopausia tardía determina un mayor tiempo de exposición a estímulo estrogénico, y se la ha correlacionado con mayor riesgo de malignidad.

## **Diagnóstico**

El ultrasonido y la histeroscopia son los métodos más apropiados para su diagnóstico. La ecografía transvaginal lo detecta en forma asintomática en 30 % de las pacientes que se someten por indicación médica a ese estudio.

## **Tratamiento**

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ginecólogos Laparoscopistas (AAGL), en sus reportes prácticos, la histeroscopia es el *gold standard* terapéutico. El manejo conservador es aplicable a pólipos pequeños y asintomáticos, el manejo médico no puede ser recomendado a la fecha. En pacientes infértiles la resección es siempre recomendada, al igual que en pacientes sintomáticas y postmenopáusicas.

La incorporación de «*office hysteroscopy*» tiene lugar crecientemente como lo demuestran **MONTEVECCHI** y **GUBBINI** en sus respectivas experiencias, siendo la mejor opción terapéutica. De forma ambulatoria es posible la polipectomía de hasta 2 cm.

La recomendación es que los pólipos sintomáticos y postmenopáusicos con o sin síntomas, deben ser extraídos mediante histeroscopia y resectoscopia.

### **Adenomiosis**

La adenomiosis es un trastorno ginecológico frecuente, aunque de diagnóstico inhabitual, caracterizado por la presencia de glándulas y estroma endometriales en el espesor del miometrio y asociado a la hiperplasia y la hipertrofia del músculo liso de éste. A raíz de la existencia de endometrio intramiometrial, se ha definido como endometriosis interna, asignando la denominación de endometriosis externa para la endometriosis pelviana y extrapélvica.

Adenomioma es el foco de adenomiosis rodeado por endometrio, que suele comportarse clínicamente como un mioma y es diagnosticado habitualmente en especímenes quirúrgicos.

La adenomiosis registra una incidencia que varía desde un 8,5 al 40 % en mujeres entre 40 y los 50 años de edad; es un frecuente hallazgo anatomopatológico en piezas de histerectomía por patología uterina benigna.

Si bien no es causa frecuente de SUA debe entenderse que constituye una patología de diagnóstico creciente en mujeres en edad reproductiva y en transición menopáusica.

## **Etiopatogenia**

El mecanismo de lesión se expresa por modificación tisular que impacta como invaginación del endometrio y los remanentes mullerianos con procesos de metaplasia. Este proceso causaría alteraciones moleculares en la función de las glándulas endometriales o de la zona de unión endometriometrial y alteración estrogénica.

Están documentados como factores de riesgo: multiparidad, tratamientos con tamoxifeno, edad y la mayor exposición a estrógenos. También hay factores genéticos y epigenéticos.

*Adenomiosis difusa*: es la más frecuente. El útero presenta grados diversos de aumento de tamaño difuso. Aparecen nidos glandulares que se sitúan profundamente en el miometrio (2-8 mm), sobre todo en la pared posterior del útero, el cual presenta un patrón trabecular.

La forma denominada *adenomiosis focal de Cullen o adenomioma* está integrada por glándulas, tejido conectivo y fibras musculares que constituyen un pseudo-nódulo con entidad propia, y determina un nódulo con un núcleo central muchas veces necrosado y hemorrágico.

El límite entre el miometrio y el adenomioma es irregular y mal definido. Su localización es más frecuente en la pared uterina posterior pudiendo dar lugar a un crecimiento uterino irregular.

En la forma difusa se advierten anomalías en la unión endometrio-miometrio en las que la adenomiosis provoca una alteración en la zona de unión entre el miometrio basal y el endometrio volviéndola difusa y con mala diferenciación.

Debe destacarse que el epitelio glandular de la adenomiosis contiene ciclooxigenasa, enzima básica en la síntesis de prostaglandina H.

## **Clínica**

Dolor pelviano agudizado en etapa menstrual y SUA definen la clínica de la adenomiosis. Se estima en 30 % los casos sintomáticos en los que la dismenorrea es el síntoma cardinal.

En ocasiones existe concomitancia con otras patologías de la pelvis, como la miomatosis uterina y la EPI.

Es destacable la progresión del cuadro clínico en la transición menopáusica, advirtiéndose expresiones clínicas que remedan sintomatología de miomatosis uterina, por lo que la metodología complementaria diagnóstica es la que define el cuadro.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de certeza es, sin dudas, anatomopatológico.

Asociados a la clínica, hay tres métodos que definen el diagnóstico:

- 1.** *Ecografía transvaginal:* no solamente permite identificar claramente el endometrio, sino también el miometrio, y puede diagnosticar adenomiosis. En un metanálisis de **CHAMPANERIA** y cols. se reportó, para la ecografía transvaginal, una sensibilidad de 72 %, especificidad de 81 % y para la resonancia magnética sensibilidad de 77 % y especificidad del 88 %.
- 2.** *Ecografía Doppler color transvaginal:* las características del Doppler color ante una adenomiosis son un aumento de la vascularidad por el índice de resistencia vascular (IR) moderado dentro del miometrio ( $IR = 0,56 \pm 0,12$ ), mientras que el IR de las arterias uterinas muestra una disminución del valor comparado con mujeres control.
- 3.** *RMN de pelvis:* diversos estudios han demostrado que la exactitud de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la

adenomiosis es del 85 al 90 %, con una sensibilidad y una especificidad entre el 86 y el 100 %.

Otros métodos diagnósticos a considerar son la histerosalpingografía, un método tradicional, hoy vigente en Medicina Reproductiva, que en casos de adenomiosis muestra imágenes endocavitarias (invaginaciones espiculadas: signo de Dionisi). Se ha jerarquizado a través de TC como HSG virtual. La histeroscopia permite la visualización directa de la cavidad uterina y la detección de adenomiosis focal o difusa.

Finalmente, las investigaciones de **KITAWAKI** y cols. permitieron detectar la aromatasa p450 en biopsia endometrial relacionada con adenomiosis.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la adenomiosis tiene cierta limitación por las dificultades que en general se presentan para un diagnóstico preciso y sin duda por la falta de una intervención efectiva.

La terapéutica médica pasa a ser la terapia del dolor. Por lo tanto, los AINEs que se manejan habitualmente tienen lugar para la misma, como el ácido mefenámico. El SUA puede manejarse con ácido tranexámico.

La terapia hormonal está dada por anticonceptivos de baja dosis, gestágenos, análogos de GnRh, entre otros.

El levonorgestrel endocavitario (NR Mirena) ha demostrado buena respuesta en el dolor y el SUA.

En este sentido, y de la misma manera que se ha demostrado recientemente con éxito para los miomas uterinos, los tratamientos con los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), en concreto con acetato de ulipristal, podrían ser una alternativa terapéutica eficaz para la adenomiosis.

## **Tratamiento quirúrgico**

La ablación endometriometrial o la resección pueden ser una opción para mujeres con enfermedad superficial. La histeroscopia también ha mostrado utilidad en casos de adenomiosis. Este procedimiento se considera como método de primera elección en pacientes con sospecha de adenomiosis.

La histerectomía continúa siendo la opción quirúrgica para mujeres que no deseen mantener su fertilidad.

## **Mioma uterino**

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más frecuentes en las mujeres. Existe evidencia de que tienen una base genética y de que su crecimiento está relacionado con predisposición genética, influencia hormonal y varios factores de crecimiento como el factor transformador del crecimiento, factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de endotelio vascular, factor de crecimiento parecido a la insulina y prolactina. La miomatosis uterina es la causa más común de tumores pélvicos sólidos en mujeres, y ocurre en 20 a 40 % de mujeres en edad reproductiva. Pueden ser clínicamente evidentes en el 20 a 25 % de los casos; el pico mayor de presentación tiene lugar en la cuarta a quinta décadas.

## **Clínica**

Se estima que sólo 20 a 50 % de las mujeres con un mioma o más experimentan síntomas que pueden atribuirse directamente al mioma en sí. Los síntomas varían e incluyen SUA, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, constipación y disfunción reproductiva. El



síntoma más común es el sangrado uterino anormal. Los síntomas usualmente se correlacionan con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante.

*Sangrado uterino anormal:* el sangrado menstrual abundante (SMA) es el patrón más común de sangrado. Los miomas submucosos e intracavitarios tienden a producir con mayor frecuencia sangrado. Los miomas intramurales se expresan por sangrado y dolor y los subserosos suelen ser asintomáticos o provocar sintomatología compresiva mecánica (pujos y tenesmo vesical y/o rectal).

### **Diagnóstico**

Se basa usualmente en el hallazgo de un útero aumentado de tamaño, móvil con contornos irregulares a la exploración bimanual o como un hallazgo incidental en el ultrasonido. Las técnicas de imagen son útiles cuando es necesario confirmar el diagnóstico o localizar el mioma previo a la cirugía. El ultrasonido transvaginal tiene una sensibilidad alta (95-100 %) para detectar miomas en úteros menores a diez semanas. Ésta es la modalidad más ampliamente utilizada debido a su disponibilidad y costo/efectividad.

*RMN:* tiene un importante rol para definir la anatomía del útero y es extremadamente útil para la evaluación de lesiones en las que el ultrasonido no fue definitivo, contribuyendo también en la planificación de la miomectomía por vía histeroscópica o laparoscópica, como también definir la histerectomía (laparoscópica o laparotómica).

*Histeroscopia/laparoscopia:* la Sociedad Europea de Ginecología Endoscópica clasifica a los miomas submucosos, dependiendo de la profundidad de penetración en el miometrio, como: Tipo 0: incluye a los

miomas pediculados; Tipo I: el mioma penetra menos del 50 % en el miometrio; Tipo II: el mioma penetra más del 50% en el miometrio.

### Clasificación de los leiomiomas

**Leiomyoma subclassification system**



<b>SM - Submucosal</b>	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
<b>O - Other</b>	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% intramural
	6	Subserosal <50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
<b>Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)</b>	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below.	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

## Tratamiento

Las características clínicas, edad, fertilidad y metodología diagnóstica definirán la conducta terapéutica: desde expectante hasta uso de progestágenos, inhibidores GnRh, acetato de ulipristal, pasando a embolización de arterias uterinas y la cirugía convencional (miomectomía, histerectomía), a la que hoy se agrega la vía laparoscópica, histeroscópica y robótica, según indicaciones y/o centros de especialización.

## Hiperplasia de endometrio

La hiperplasia endometrial es una entidad en la que existe una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con mayor proporción de glándulas sobre el estroma, a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos.

Aproximadamente, en el 15 % de legrados/biopsias endometriales de mujeres postmenopausicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad.

La presencia de atipia celular es el factor pronóstico más importante para la progresión a carcinoma endometrial.

La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial.

En la mujer postmenopáusica puede estar asociado con un aumento en la conversión endógena de androstenediona a estrona o excepcionalmente por la presencia de un tumor ovárico funcionante.

La hiperplasia también puede ser inducida por el uso de estrógenos exógenos. La fuente exógena incluye el uso de estrógenos para tratar la menopausia.

### **Fisiopatología**

El incremento sustancial de la expresión del BCL-2 ha quedado demostrado en la hiperplasia endometrial compleja y se ha propuesto una interacción entre la expresión de este oncogén y el gen Fas/Fasl podría ser uno de los factores que contribuya en el desarrollo de la hiperplasia endometrial.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la hiperplasia del endometrio se hace a partir de SUA o por hallazgo durante una ecografía transvaginal. Se dispone de tres pruebas:

*Ecografía transvaginal:* define espesor endometrial.

*Biopsia por aspiración mediante cánulas de aspiración flexibles* (legrado por aspiración): permite tomar una muestra del endometrio.

*Histeroscopia*: permite visualizar la cavidad y su mucosa, y dirigir la toma de una biopsia endometrial.

### **Tratamiento**

Para las mujeres con hiperplasia típica, el tratamiento de la hiperplasia endometrial puede incluir la terapia hormonal con progestágenos. Esto ayuda a normalizar la relación de estrógeno/progesterona, así como la prevención de la proliferación endometrial.

Las mujeres con hiperplasia atípica tienen un riesgo mayor de cáncer de útero y por lo tanto deben considerar un tratamiento más radical.

### **Cáncer de endometrio**

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. La sobrevida global a 5 años es del 80 %. Dependiendo del estadio detectado, la sobrevida de estas pacientes se modifica, siendo casi del 95 % en estadios iniciales, 69 % en tumores localmente avanzados y del 16,8 % cuando se diagnostica un enfermedad metastásica.

La edad media de presentación de la patología es de 63 años y solo el 9 % de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años. En nuestro país la incidencia es de 8 tumores cada 100.000 mujeres y la mortalidad de 2 por 100.000 mujeres al año. La incidencia en Argentina es menor que la de Europa y mucho menor que la de EEUU. Sin embargo, se incrementa desde 1970 a la actualidad.

Dos factores explican el aumento de la incidencia de esta patología: el envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad en el transcurso de los últimos tiempos. El exceso de peso pasó del 49 % en el 2005 al 57,9 % en el 2013 y se sigue incrementando. En el 2015 el 14 % de la

población femenina tenía más de 65 años y se espera que para el 2040 supere el 18 %. Por lo tanto es de esperar un aumento en la incidencia de esta patología en Argentina.

El 90 % de los cánceres de endometrio son esporádicos pero aproximadamente un 10 % tienen bases hereditarias. Se han sugerido dos modelos genéticos en el desarrollo del cáncer de endometrio: el síndrome de carcinoma colo-rectal no poliposo (síndrome de Lynch II) y la predisposición sólo para el cáncer de endometrio, ambos síndromes autosómicos dominantes causados por una mutación germinal en genes reparadores del DNA.

El carcinoma endometrial se clasifica habitualmente en dos tipos: los tumores tipo I son los más frecuentes, en general son sensibles a los estrógenos, y por lo general se diagnostican en mujeres más jóvenes, obesas o perimenopáusicas. Estos tumores suelen ser de bajo grado. La histología más común es la adenocarcinoma endometroide. Estos tumores pueden mostrar inestabilidad de microsatélites y tienen mutaciones en PTEN, PIK3CA, KRAS, y CTNNB1. Los tumores tipo II suelen ser de alto grado (por ejemplo, histología serosa o de células claras). Tienden a aparecer en mujeres ancianas. Alrededor del 10 al 30 % tienen mutaciones en p53. Hasta 10 % de los carcinomas endometriales son de tipo II.

Los adenocarcinomas endometrioides representan alrededor del 75 al 80 % de los cánceres endometriales.

Los carcinomas serosos papilares uterinos, los carcinomas de células claras y los carcinosarcomas se consideran histologías más agresivas y de alto riesgo y, por lo tanto, se asocian con una mayor incidencia de enfermedad extrauterina en el momento de la presentación. Los carcinosarcomas se han reclasificado como tumores epiteliales malignos de alto riesgo.

## ***Clínica***

Sangrado genital anormal: síntoma cardinal (hasta un 90 % de los casos)

- 1.** En < 45 años valorar si tienen sangrado persistente y tiene algún factor de riesgo o han estado sometidas a tratamiento prolongado con estrógenos sin oposición.
- 2.** En perimenopausia (45-55 años) estudiar a las pacientes con pérdidas intermenstruales, menstruación frecuente y sobre todo si esta es abundante o prolongada.
- 3.** En postmenopausia se debe estudiar cualquier sangrado ginecológico, en un 10-20 % de los casos subyace un cáncer uterino.

Los siguientes signos sugieren cáncer de endometrio:

- Sangrado post-menopáusico
- Sangrado anormal en una mujer pre-menopáusica
- Una prueba de Papanicolaou (PAP) que muestra células endometriales en una mujer post-menopáusica
- Una prueba de PAP que muestra células endometriales atípicas en cualquier mujer

## ***Diagnóstico***

Ecografía TV, RMN y biopsia endometrial (de ser posible por histeroscopia)

Estadificación quirúrgica.

## ***Tratamiento***

En general, histerectomía total y salpingooforectomía bilateral.

Vaciamiento ganglionar pelviano y paraaórtico para los grados 1 o 2 con invasión miometrial profunda (> 50 %), para cualquier grado 3 y para todos los cánceres con histología de alto riesgo.

Técnica de ganglio centinela (no suficientemente validada hasta el momento).

Radioterapia pelviana con o sin quimioterapia para los estadios II o III.

Terapia multimodal generalmente recomendada para el estadio IV.

Quimioradioterapia concurrente o secuencial (E I/II serosos, III y IV).

## Sistema COEIN

### Coagulación (C)

El término coagulopatía se utiliza para agrupar enfermedades con trastorno de la hemostasia causantes de sangrado uterino anormal. Es importante destacar que el 90 % de las pacientes que padecen algún trastorno de la coagulación presentan SUA. El origen más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, con una incidencia de 1 % en la población general. Se encuentra en 13 % de las pacientes con menstruaciones abundantes.

Otras afecciones de este grupo son: la alteración en la agregación plaquetaria, hemofilia, enfermedad hepática crónica, deficiencia de vitamina K y púrpura trombocitopénica idiopática.

La enfermedad de von Willebrand es una anomalía de la coagulación debida a una deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor de von Willebrand (FVW), el cual es esencial para la adhesión y la agregación plaquetaria en el sitio de la lesión vascular donde actúa como puente entre los receptores plaquetarios y el colágeno del subendotelio.

Las hemofilias A y B son deficiencias hereditarias de los factores VIII y IX, ligadas al cromosoma X.

Existen deficiencias de otros factores de la coagulación, que se presentan raras veces, como la disfibrinogenemia, la hipofibrinogenemia, la deficiencia de protrombina y la deficiencia de los factores V, VII, X, XI y XII.

### **Diagnóstico**

Aproximadamente, el 90 % de las pacientes con estas anormalidades están incluidas en un grupo que puede ser identificado con una historia clínica bien definida y en ellas está indicado el estudio del laboratorio.

La valoración inicial en estas pacientes comprende el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, recuento plaquetario y tiempo de sangrado. Además de estas pruebas las investigaciones más útiles para el diagnóstico son: una prueba inmunológica para la proteína del FVW, la prueba del antígeno del FVW (FVW:Ag), una prueba funcional para el FVW, la prueba del cofactor de ristocetina (FVW:CoR), y una prueba para la función procoagulante del FVIII (FVIII:C). Enfermedades oncohematológicas como leucemia y mieloma. La leucemia mieloide extramedular en algunos casos tiene compromiso endometrial y se manifiesta por SUA por infiltración endometrial.

### **Tratamiento**

La prevalencia de uso de THM (terapia hormonal en la menopausia) implica la necesidad de individualizar y objetivar su indicación. Antes de iniciar dicho tratamiento, el médico debe evaluar el riesgo trombotico de la paciente y valorar el riesgo/beneficio de instaurarlo. La misma indicación vale para prescripción de anticonceptivos hormonales cualquiera sea la vía de administración.

En el mayor porcentaje de las causas C (coagulopatía) requieren la consulta hematológica.



Si bien el ginecólogo puede solicitar inicialmente los estudios básicos hematológicos y, sin duda, evaluar los antecedentes clínicos y farmacológicos de la paciente, la consulta hematológica será de prioridad.

### **Ovulatoria (O)**

En el 80 al 90 % de estos casos de SUA no orgánica son consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, generando anovulación.

Durante los ciclos menstruales en pacientes en transición menopáusica la síntesis de progesterona es mínima o no llega a efectivizarse frente a un endometrio preparado por los estrógenos. Muchas mujeres con anovulación padecen amenorrea varias semanas o meses seguidos de una hemorragia irregular, prolongada y abundante.

Gran parte de los trastornos ovulatorios corresponden a endocrinopatías (síndrome de ovarios poliquísticos, hipotiroidismo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, estrés, obesidad).

El hipotiroidismo tiene una prevalencia de 8 a 20 % en mujeres después de los 40 años, incrementándose hasta un 30 % después de los 60 años, situación a ponderar en los exámenes de laboratorio.

Causas iatrogénicas mediadas por esteroides gonadales o fármacos que tienen impacto en el metabolismo de la dopamina, tales como las fenotiazinas, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.

Los antiepilépticos, especialmente el ácido valproico, pueden generar sobrepeso, hiperandrogenismo y anovulación.

La insuficiencia renal grave a menudo se acompaña de amenorrea, hipoestrogenismo y esterilidad, pero al ser sometidas a diálisis en el 80 % de los casos estas pacientes presentan menstruaciones abundantes.

Los efectos estrogénicos sin oposición consisten en reducción del tono vascular; estimulación de la expresión de VEGF con alteración de la angiogénesis; alteración de la síntesis de las prostaglandinas con alta proporción de PGE *versus* PGF e incremento en la producción de óxido nítrico, lo que genera un SUA no orgánico anovulatorio.

De los estudios realizados sobre el espectro histopatológico endometrial de las mujeres que presentan un SUA no orgánico, debe mencionarse el de **SALVI** y cols. La investigación incluyó pacientes entre los 25 y los 60 años, un 52 % se encontraban en la perimenopausia, en donde predominaba el endometrio proliferativo (53,08 %), seguido de la hiperplasia endometrial (32,31 %) con fase secretora en el 10,77 % de los casos. En las posmenopáusicas, el endometrio atrófico (30,77 %) fue el hallazgo más frecuente, seguido de la hiperplasia endometrial (26,15 %) y de la metaplasia endometrial (4,62 %). Estos autores concluyen que por encima de los 40 años debería considerarse el estudio del endometrio y así descartar organicidad.

### **Diagnóstico**

Es fundamental considerar el status hormonal de la paciente, analizar efectos farmacológicos y, como bien señala el estudio de **SALVI**, ponderar el efector endometrial.

### **Tratamiento**

Deberá considerarse:

- 1.** Si son usuarias de THM
- 2.** Si son usuarias de ACO

3. Efectos colaterales de fármacos que se indican con prevalencia en distintos ciclos vitales: fenotiazinas, inhibidoras de dopamina, psicotrópicos inhibidores del eje h/H (gonadal).
4. Evaluar estado endometrial

### **Endometriales (E)**

Se lo considera un trastorno primario originado en el endometrio, que da lugar a menstruaciones abundantes, deficiencia en la producción local de vasoconstrictores (endotelina 1 y prostaglandina F2 alfa), aumento excesivo en la producción de plasminógeno y activadores de la vasodilatación (prostaglandina E2) y la prostaciclina. Otros trastornos causan menstruaciones prolongadas o sangrado intermenstrual, consecuencia de los mecanismos moleculares reparadores endometriales, por lo general consecuencia de infección o inflamación. Existe evidencia de vinculación subclínica con infección por *Chlamydia trachomatis*.

La atrofia endometrial expresada como SUA de la postmenopausia es de un 11 al 18 %.

HUA postmeniopáusica: en ausencia de una afección pelviana definible y de la exclusión de condiciones sistémicas subyacentes, existen potenciales mecanismos locales en el endometrio que pueden conducir a un sangrado uterino anormal.

Instabilidad endometrial: son pacientes que tienen ovulación normal, ciclos regulares y sin causas aparentes para un sangrado uterino anormal.

### **Diagnóstico**

Es de exclusión, estableciéndose cuando se han descartado otras causas de sangrado, como patologías orgánicas, iatrogénicas (por uso de

medicamentos, trastornos de la coagulación, hepatopatías, enfermedades renales o alteraciones endocrinas).

Por lo general se presenta con ovulación normal, ciclos regulares y sin causas aparentes para un sangrado uterino anormal.

Se recomienda para casos de infección o sospecha, cultivo endocervical, PCR o ELISA de orina.

Asimismo deberá practicarse examen citocolposcópico, dado que en muchos casos se expresan con sinusiorragia.

### **Tratamiento**

Definida la causa se indicarán esquemas antibióticos en caso de infección genital o fármacos con acción endometrial.

### **Iatrogénicas (I)**

Todas las intervenciones farmacológicas que pueden causar o contribuir al SUA. Causas mecánicas locales como los dispositivos que afectan directamente al endometrio (DIU) con cobre y en menor grado o los que liberan levonorgestrel (SIU-LNG).

Medicamentos que afectan directamente al endometrio sean vía oral, sistémica o local.

Medicamentos que afectan la ovulación como los anticonceptivos y otras combinaciones de estrógenos y progesterona, progesteronas, agonistas o antagonistas del GnRh.

Drogas inhibitoras de la liberación de dopamina, anticoagulantes orales o la heparina.

## **Diagnóstico**

En base a anamnesis y uso de fármacos.

## **Tratamiento**

Tomará como referencia la suspensión de factores desencadenantes del SUA y/o su corrección o modificación.

Se estima que más del 50 % de las mujeres tratadas con anticoagulantes que cambia de método anticonceptivo, aumentan en dos el número de días de sangrado con aumento de la pérdida sanguínea. Por ello es importante asesorar a las mujeres tratadas con anticoagulantes acerca de los posibles trastornos hemorrágicos menstruales y de la posibilidad del uso del DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) como anticonceptivo, ya que éste disminuye el SMA. Es también importante tener en cuenta que antipsicóticos como el litio y los antidepresivos pueden provocar alteraciones del sangrado menstrual.

## **No clasificadas (N)**

Entre éstas se encuentran malformaciones genitales raras como la malformación uterina arteriovenosa, que puede ser congénita o secundaria a traumas (legrados, histeroscopias). Esta malformación se ha asociado al útero bicorne.

La malformación arteriovenosa uterina (MAVU) es una causa poco frecuente de sangrado uterino, dado que en la mayoría de casos cursa de forma asintomática. Las MAVU son dilataciones varicosas arteriovenosas intramiométriales. Su diagnóstico diferencial se establece mediante el uso del Eco-doppler aunque, en ocasiones, la RMN puede dar un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, la prueba *gold standard* es la angiografía que

permite confirmar el diagnóstico y al mismo tiempo realizar el tratamiento de embolización.

La embolización de las arterias uterinas (EAU) es el tratamiento de elección en la hemorragia genital masiva, en aquellas pacientes en las cuales las medidas terapéuticas hemostáticas convencionales no resulten suficientes.

La EAU tiene una eficacia terapéutica del 90 % en el manejo de la hemorragia aguda, una menor morbilidad respecto a la cirugía y pocas complicaciones asociadas al procedimiento.

Istmocèle: expresa los defectos de cicatrización tras una cesárea que acontecen a nivel ístmico. Este defecto consiste realmente en una saculación, localizada a nivel de la pared anterior del istmo uterino y justo en el área de la cicatriz de una cesárea previa. Se estima el SUA entre 28,9 a 82 % como manifestación más habitual. Suele asociarse con dolor pelviano y dispareunia. El diagnóstico del istmocele se basa en la clínica y sobre todo en la relación de pruebas complementarias, como la ecografía, la histerosonografía y la histeroscopia. La histeroscopia se considera la técnica *gold standard* para el diagnóstico del istmocele. La histeroscopia pone de manifiesto la visualización de los bordes anterior y posterior saculares. La terapéutica puede realizarse por laparoscopia o vía vaginal pero el *gold standard* es la resección histeroscópica del istmocele, como la ha demostrado **GUBBINI** con el uso del mini-resectoscopio por él creado.

## Recomendaciones finales

Sin duda que la adecuación de cada caso, según deseo reproductivo será la indicación terapéutica a indicar.

El ciclo vital en que ocurre un SUA permitirá, en la medida de ser posible, el análisis de las patologías prevalentes de cada ciclo y su perspectiva terapéutica.

Situarse frente al caso de SUM agudo o crónico permitirá allanar el diagnóstico y la terapéutica adecuada a cada uno de ellos.

La situación particular de la paciente en edad fértil implica el compromiso de tratamientos conservadores en la medida que estos sean posibles de realizar.

No minimizar el SUA en la postmenopausia y menos aún en la senectud. Son etapas que implican compromiso para su resolución.

Es indispensable determinar la etiología estructural, no estructural o ambas dado que la estrategia resolutive requerirá análisis particularizado en cada caso.

Definir la individualidad diagnóstico-terapéutica constituye el mejor recurso ante casos en que la calidad de vida, la salud reproductiva y su pronóstico implican un compromiso de la salud de la mujer.

## Bibliografía

- (1) ANDERSON D, SEIB C, MCGUIRE A, PORTER-STEEL J. Decreasing menopausal symptoms in women undertaking a web-based multi-modal lifestyle intervention: The Women's Wellness Program. *Maturitas*. 2015;81(1):69-75. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.263>>
- (2) MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS, FRASER IS, FIGO WORKING GROUP ON MENSTRUAL DISORDERS. FIGO classification system (PALM-COEIN). *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>>
- (3) VIVAS CA, RÍOS JJ, ROMERO HA. Pólipos endometriales, fisiopatología y factores de riesgo. *CES Med*. 2012;26(2):175-184.

<[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87052012000200004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000200004)>

- (4) MUNRO M, CRITCHLY H, FRASER E. (2021). Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN etiology classification. Uptodate. Retrieved June 29, 2021. <<https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-patients-figo-system-1-terminology-and-symptoms-and-system-2-palm-coein-etiology-classification?>>
- (5) LAX SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:75-96. <[https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3)>
- (6) WOUK N, HELTON M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435-443. <<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p435.html>>
- (7) SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE BUENOS AIRES (SOGIBA). Consenso SOGIBA 2017: Sangrado Uterino Anómalo (SUA). <[http://www.fasgo.org.ar/images/Consenso\\_Sangrado\\_uterino\\_anomalo.pdf](http://www.fasgo.org.ar/images/Consenso_Sangrado_uterino_anomalo.pdf)>
- (8) ADAMS T, DENNY L. Abnormal vaginal bleeding in women with gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:134-147. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.014>>
- (9) SHANKAR M, LEE CA, SABIN CA, ECONOMIDES DL, KADIR RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2004;111(7):734-740. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00176.x>>
- (10) DONNEZ O, JADOU L, SQUIFFLET J, DONNEZ J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):974-980. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.024>>
- (11) GUBBINI G, CASADIO P, MARRA E. Resectoscopic correction of the “isthmocoele” in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(2):172-175. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.10.004>>
- (12) DOUBILET P. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause.* 2011;18(4):421-424. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fedfc0>>
- (13) COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS - GYNECOLOGY. Practice bulletin no. 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):197-206. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318262e320>>



- (14) ACOG Committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):891-896. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000428646.67925.9a>>
- (15) SALVI A, MITAL P, HOOJA N, BATAR A, SONI P, BENIWAL R. Spectrum of endometrial histopathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. *Sch J App Med Sci.* 2015;3(1A):1-4. <<http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2015/01/SJAMS-31A1-4.pdf>>
- (16) KITAWAKI J, NOGUCHI T, AMATSU T, MAEDA K, TSUKAMOTO K, YAMAMOTO T, FUSHIKI S, OSAWA Y, HONJO H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997;57(3):514-519. <<https://doi.org/10.1095/biolreprod57.3.514>>
- (17) CHAMPANERIA R, ABEDIN P, DANIELS J, BALOGUN M, KHAN KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1374-1384. <<https://doi.org/10.3109/00016349.2010.512061>>
- (18) HERKERT O, KUHL H, SANDOW J, BUSSE R, SCHINI-KERTH VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. *Circulation.* 2001;104(23):2826-31. <<https://doi.org/10.1161/hc4801.099737>>
- (19) NORRIS LA, BONNAR J. Haemostatic changes and the oral contraceptive pill. *Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(3):545-564. <[https://doi.org/10.1016/s0950-3552\(97\)80027-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(97)80027-2)>
- (20) AMERICAN ASSOCIATION OF GYNECOLOGIC LAPAROSCOPISTS. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.003>>
- (21) MONTEVECCHI, L. Office Hysteroscopy. I Congreso Internacional Virtual e Interdisciplinario de Salud de la Mujer, Hospital Italiano de La Plata, agosto 2020.
- (22) MONTGOMERY BE, DAUM GS, DUNTON CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(5):368-378. <<https://doi.org/10.1097/00006254-200405000-00025>>
- (23) WHITAKER L, CRITCHLEY HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. <<https://doi.org/10.1016%2Fj.bpobgyn.2015.11.012>>

- (24) PRENTICE A. Health care implications of dysfunctional uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1999;13(2):181-188. <<https://doi.org/10.1053/beog.1999.0016>>
- (25) KADIR RA, LUKES AS, KOUIDES PA, FERNANDEZ H, GOUEMAND J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1352-1359. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.062>>
- (26) KOHI MP, SPIES JB. Updates on uterine artery embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(1):48-55. <<https://doi.org/10.1055/s-0038-1636521>>
- (27) LACUNZA PAREDES RO. Malformación arteriovenosa uterina, como causa poco frecuente de hemorragia uterina anormal. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2013;59(3):203-205. <<http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/36>>
- (28) MELO-CERDA I. Importancia ginecológica del istmocele ¿cómo y cuándo tratar? *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):55-63. <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017000200055](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000200055)>
- (29) SHUTTER J, WRIGHT TC, JR. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(4):313-318. <<https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000164598.26969.c3>>
- (30) HELLER DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause.* 2011;18(4):412-415. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fe6e41>>
- (31) SHUBHAM D, KAWTHALKAR AS. Critical evaluation of the PALM-COEIN classification system among women with abnormal uterine bleeding in low-resource settings. *Gynecology & Obstetrics.* 2017;141(2):217-221. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12388>>



# Infección urinaria en la mujer

**VALENTINA GIORDANI**

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

Se estima que las infecciones urinarias sintomáticas afectan a más del 30 % de las mujeres entre los 20 y 40 años. La adherencia bacteriana parece un factor necesario para la colonización y patogenicidad. En torno al 2 % de todas las pacientes que ingresan a un hospital contraen una infección urinaria. El 1 % de esas infecciones se vuelven potencialmente mortales. La instrumentación o sondaje de las vías urinarias se vuelven un factor precipitante en al menos el 80 % de esas infecciones.

## Palabras clave

Infección urinaria; instrumentación; adherencia; antibióticos.

## Introducción

Las infecciones urinarias constituyen un problema sanitario importante que afecta aproximadamente al 20 % de la población femenina a lo largo de su vida.

Durante los últimos treinta años se han producido avances notables en el conocimiento de la patogenia y el tratamiento de las infecciones urinarias.

Entre ellos cabe mencionar:

- El reconocimiento de que cerca de un tercio de las mujeres con cistitis tiene recuentos bacterianos inferiores a 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de orina.
- La comprensión de que las bacterias que infectan las vías urinarias suelen proceder de la flora fecal.
- La confirmación de que la mayor parte de las infecciones urinarias recurrentes son reinfecciones provocadas por bacterias fecales y pueden tratarse con éxito mediante profilaxis en bajas dosis.
- La introducción de antibióticos más modernos.
- Y, por último, el conocimiento de que determinadas mujeres con síntomas de cistitis presentan orina estéril y se las diagnosticará de tenesmo vesical sensitivo, vejiga hiperactiva o trastorno doloroso.

## Epidemiología

Las infecciones urinarias son más prevalentes en las mujeres que en los hombres en relación 20:1, probablemente debido a que la uretra femenina

es más corta y se halla muy cerca de la vagina y recto. Al menos un 50 % de las mujeres experimentan un episodio de cistitis en algún momento de sus vidas y cerca de 5 % tiene episodios frecuentes.

La prevalencia de las infecciones urinarias aumenta con la edad. Al año de vida, el 1 % y 2 % de las niñas lactantes presentan bacteriuria. En este grupo de edad existe una relación directa entre cistitis e infección alta de las vías urinarias. Hasta el 50 % de estas pacientes tiene anomalías en las pielografías endovenosas como cicatrización, reflujo o alguna enfermedad obstructiva.

Después del año de edad, la tasa de infección disminuye a menos del 1 % hasta la pubertad. Entre los 15 y 24 años la prevalencia de la bacteriuria ronda el 2 a 3 % y se eleva al 15 % a los 60 años, el 20 % entre los 60 y 65 años, y entre el 25 y el 50 % hasta los 80 años.

La actividad sexual y el embarazo son factores de riesgo importantes en los grupos más jóvenes, en tanto la relajación pélvica, las enfermedades sistémicas y la hospitalización desempeñan factores desencadenantes importantes en las mujeres de más edad.

La prevalencia de anomalías urológicas subyacentes disminuye de manera notoria con la edad.

En torno al 2 % de todas las pacientes que ingresan a un hospital contraen una infección urinaria. El 1 % de esas infecciones se vuelven potencialmente mortales.

La instrumentación o sondaje de las vías urinarias se vuelven un factor precipitante en al menos el 80 % de esas infecciones.

En el 2 a 8 % de las mujeres adultas aparece bacteriuria asintomática, cuya probabilidad aumenta con la edad, la diabetes mellitus y los antecedentes de infecciones urinarias sintomáticas.

Se estima que las infecciones urinarias sintomáticas afectan a más del 30 % de las mujeres entre los 20 y 40 años. Las pacientes que contraen infecciones urinarias tienen más probabilidad de contraer otras infecciones posteriores. La incidencia de reinfecciones parece independiente de si se trató una infección o si se permitió que se resolviera por sí sola.

Se ha comprobado que la probabilidad de infecciones urinarias recurrentes aumenta con el número de infecciones previas y disminuye con la mayor cantidad de tiempo transcurrido entre las infecciones.

Las tasas de reinfección parecen independientes de la existencia de disfunciones vesicales.

**KRAFT** y **STAMEY** (1977) demostraron que las pacientes con dos o más episodios en el plazo de seis meses presentaron una probabilidad del 66 % de contraer otra en los seis meses siguientes.

## Microbiología

Los bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae* explican el 90 % de las infecciones urinarias.

*E. coli* es el organismo más importante y explica el 80 a 90 % de las infecciones no complicadas.

Otros son de los géneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Providentia* y *Morganella*.

La infección por *Pseudomona aureginosa* casi siempre es debida a instrumentación de las vías urinarias.

*Staphylococcus epidermidis* es la segunda causa más frecuente de cistitis y ocasiona el 10 % de las infecciones en mujeres sexualmente activas, *S.*

*agalactiae* es el patógeno más frecuente en pacientes con diabetes mellitus.

Las bacterias anaerobias, aunque abundantes en la flora fecal, rara vez ocasionan infecciones urinarias. La tensión de oxígeno de la orina impide su crecimiento.

Las pacientes inmudeprimidos y trasplantadas son vulnerables a las infecciones urinarias candidiásicas.

## Patogenia

Aunque las vías urinarias femeninas son extraordinariamente resistentes a las infecciones, se han identificado factores de riesgo para infecciones urinarias.

La mayoría son infecciones ascendentes en las que la flora fecal coloniza inicialmente el introito vaginal, alcanzan tejidos periuretrales y acceden finalmente a la vejiga. El desarrollo de una infección precisa necesariamente de la interacción entre la vulnerabilidad adecuada del huésped y los factores de virulencia del patógeno.

### 1. Factores del huésped

Varios mecanismos importantes de defensa del huésped contribuyen en forma decisiva a la prevención de las infecciones urinarias. El pH ácido normal de las secreciones vaginales en una mujer premenopáusica inhibe el crecimiento de enterobacterias y favorece el crecimiento de *Lactobacillus difteroides* y otras bacterias que se reproducen mal en orina.

La micción periódica normal con sus efectos diluicionales y las concentraciones elevadas de urea y ácidos orgánicos en un contexto de pH bajo actúan como mecanismos importantes de defensa vesical.

Los glucosaminoglucanos presentes en el revestimiento epitelial vesical y las inmunoglobulinas existentes en la orina son factores que bloquean la adherencia bacteriana. Además el asa de Henle secreta una proteína llamada Tamm Horsfall, uromucoide rico en amosa que inhibe la adherencia bacteriana a las células epiteliales y atrapa las bacterias en la orina, lo que permite su eliminación mediante lavado de vías urinarias (micción).

Los estudios han revelado que las mujeres del grupo sanguíneo B y AB corren mayor riesgo de infección urinaria, lo que supone alguna asociación genética.

Algunos factores como la actividad sexual, el uso de diafragmas, copa menstrual, coito reciente guardan relación ya que se piensa que hay mayor inoculación de bacterias periuretrales.

## **2. Factores de virulencia bacteriana**

La adherencia bacteriana parece un factor necesario para la colonización y patogenicidad.

Se han identificado tres tipos diferentes de adhesinas: phili tipo 1 o fimbrias, fimbrias P y adhesinas X. Los phili tipo 1 facilitan la adherencia al epitelio vesical mientras que las fimbrias P y adhesinas X son importantes en la infección ascendente hacia el riñón.

Las bacterias poseen diversos factores de virulencia de otros tipos, siendo la multirresistencia farmacológica el de mayor importancia clínica.

Los uropatógenos desarrollan resistencia fundamentalmente por plásmidos de transferencia de resistencias. Se han identificado resistencias por plásmidos en caso de B lactamasas, sulfamidas, aminoglucósidos y trimetroprim.



Otros factores de virulencia comprenden la producción de hemolisinas y colicina V por parte de algunas enterobacterias y de ureasa por el género *Proteus*.

## Definiciones

A la hora de hablar de las infecciones urinarias, resulta esencial conocer las definiciones.

**Bacteriuria** supone la presencia de bacterias en orina. Este término engloba la bacteriuria renal y vesical. La bacteriuria asintomática comprende desde 100 UFC hasta 100.000 UFC/ml.

**Cistitis** indica inflamación de la vejiga y puede utilizarse como término histológico, cistoscópico, bacteriológico (mayor a 100.000 UFC) o clínico. La cistitis no bacteriana debe diferenciarse, por ejemplo de la cistitis por radiación o intersticial.

**Pielonefritis**: término que alude a un síndrome de escalofríos, fiebre, fiebre y dolor acompañado de bacteriuria y piuria.

**Infección urinaria complicada** son las infecciones que aparecen en pacientes con pielonefritis o anomalías estructurales o funcionales en las vías urinarias. Las suelen provocar bacterias multirresistentes.

**Infección urinaria crónica**: es un término mal definido que es preferible evitar.

**Reinfección**: describe una infección recurrente por diferentes bacterias. Se trata básicamente de un nuevo episodio en el que la orina no muestra crecimiento tras la infección precedente. Se suelen dar con la misma especie, que a menudo sigue colonizando el introito.

**Recidiva:** alude a infecciones urinarias consecutivas provocadas por la misma cepa bacteriana a partir de un foco situado en la vía urinaria como puede ser un cálculo.

**Persistencia bacteriana:** supone la persistencia continuada de los mismos microorganismos infecciosos aislados al inicio del tratamiento.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos de las infecciones urinarias en las mujeres son diversos. Los síntomas irritativos de las vías urinarias inferiores asociadas a cistitis son disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, nicturia y molestias suprapúbicas. En ocasiones puede aparecer incontinencia de orina leve y hematuria. No suele haber síntomas sistémicos. Las infecciones de las vías urinarias superiores cursan habitualmente con fiebre, escalofríos, malestar general y en ocasiones con náuseas y vómitos. Suele haber dolor en el flanco y a la palpación del ángulo costovertebral.

El dolor es cólico cuando una pielonefritis aguda se complica con un cálculo renal o una papila renal esfacelada secundaria a nefropatía diabética.

## Diagnóstico

Como método de recolección de orina ha de tenerse una precaución considerable, a fin de reducir al mínimo la contaminación. Se indicará a las mujeres que separen los labios, limpien la región periuretral de delante hacia atrás con gasa humedecida y limpia, y recojan una muestra de orina de la porción media del chorro mientras mantienen los labios separados. Es importante que tenga tres horas o más de retención urinaria.

Algunas pacientes, por obesidad o discapacidad física, son incapaces de obtener muestra limpia de orina. En estas mujeres puede realizarse un sondaje uretral o aspiración suprapúbica de la vejiga. Sin embargo, los sondajes no están exentos de riesgos.

Las tasas de infecciones relacionadas con sondas oscilan entre el 1 % en mujeres jóvenes y sanas, y 20 % en pacientes hospitalizadas.

### **Sedimento urinario**

El examen microscópico de la orina agrega información útil al diagnóstico y evaluación de los trastornos de las vías urinarias. Un examen microscópico exhaustivo de muestra de orina sin centrifugar puede detectar la presencia de cantidades significativas de bacterias, leucocitos y eritrocitos.

En una muestra de orina aleatoria, la piuria se define como más de 10 leucocitos por campo (mililitros de orina). En pacientes con síntomas indicativos de infección urinaria, en un contexto clínico, la existencia de piuria y hematuria microscópica (3 a 5 eritrocitos por campo) ofrecen suficientes datos de respaldo para justificar un tratamiento antibiótico empírico. En ausencia de piuria debe ponerse en duda el diagnóstico de infección urinaria.

### **Urocultivo**

Aunque se recomendaron de manera universal durante un tiempo, los cultivos previos al tratamiento ya no se consideran necesarios ni costo-efectivo en la cistitis no complicada. Con la aparición de tratamientos antibióticos de ciclos breves, es habitual que se tomen decisiones terapéuticas y se lo finalice antes de conocer el resultado.

En paciente con signos y síntomas de infección pero que no existen factores de complicación, un sedimento urinario es suficiente para iniciar el tratamiento.

Debe obtenerse urocultivo en aquellas pacientes en las que sea cuestionable el diagnóstico de cistitis bacteriana, o se sospeche infección de la vía alta, o para diferenciar infección recurrente de persistente.

Tradicionalmente un crecimiento bacteriano superior a 100.000 UFC se consideraba cultivo positivo. Sin embargo, el uso de ese valor se encuentra limitado por el hecho que el 20 al 40 % de las mujeres con infecciones urinarias sintomáticas tienen recuentos más bajos.

### **Estudios radiológicos**

La inmensa mayoría de las pacientes con cistitis no requiere estudio urológico completo. El bajo rendimiento de la pielografía endovenosa hace que sea un método insuficiente para identificar enfermedades subyacentes. Pero resultan útiles en determinadas situaciones como mala respuesta a tratamiento adecuado, persistencia de germen, presencia de germen que desdobra la urea como *Proteus*, antecedentes de cálculos, posible estenosis de la vía, antecedente de infección urinaria en la infancia y hematuria inexplicada.

Una radiografía simple de abdomen puede detectar cálculos radioopacos.

Una cistouretrografía miccional tiene utilidad en pacientes en quienes se sospecha divertículo uretral.

La ecografía renal resulta útil en el caso de hidronefrosis o absceso.

La TC y RMN son útiles en caso de alteraciones anatómicas pero son de alto costo.

### **Estudios urodinámicos**

Son útiles cuando se sospecha pacientes con vejiga neurogénica.

## **Diagnóstico diferencial**

Algunos trastornos del tacto genital como candidiasis, vaginitis, vaginosis y otras enfermedades de transmisión sexual pueden remedar síntomas de infección de vías urinarias. La disuria puede ser sintoma de *Chlamydia*, gonococo o virus herpes simple. La atrofia peri y posmenopáusica provocada por carencia de estrógenos puede dar síntomas irritativos.

## **Tratamiento de las infecciones urinarias**

Se hará hincapié en las medidas generales como reposo, hidratación y micciones frecuentes. La acidificación de la orina resulta eficaz en caso de infecciones recurrentes. Los analgésicos urinarios como clorhidrato de fenazopiridina contribuyen a aliviar la quemazón y dolor al orinar. En caso de prescribirse se utilizarán dos a tres días junto con el antibiótico.

Los factores generales que influyen en la elección del antibiótico comprenden:

- La eficacia, el conocimiento de la resistencia bacteriana en el lugar donde se encuentra la paciente, efectos adversos y vía de administración.

- Hay antibióticos que aumentan las vaginitis por levaduras, lo que aumenta la morbilidad de la paciente, dando lugar a un ciclo vaginitis-cistitis que quizás sea difícil tratar.
- El TMS-SMX (trimetoprim sulfametoxazol) es uno de los fármacos más eficaces.
- La nitrofurantoína es una excelente opción para tratar *E. coli* y no provoca cambios en la flora vaginal.
- Las nuevas quinolonas como norfloxacin, ciprofloxacina son de amplio espectro y deberían reservarse para casos complicados.
- En nuestro medio se han usado tan indiscriminadamente que se encuentra resistencia bacteriana alta.

### **Primoinfección o infecciones infrecuentes**

En numerosos estudios se ha comprobado la curación con tratamiento de tres días con menores costos y efectos adversos que tratamiento de siete días. El tratamiento de monodosis de 3 gr de fosfomicina también ha resultado útil, aunque a veces es necesario repetir a las 72 horas igual dosis. Los urocultivos posteriores al tratamiento no se recomiendan en este tipo de pacientes.

En caso de persistencia sí se deberá obtener urocultivo y realizar tratamiento por siete a catorce días o en pacientes que se encuentren febriles o sean inunocomprometidas.

### **Infecciones recurrentes**

El 25 % de las mujeres que contraen infecciones urinarias tienen casi tres infecciones al año y representan el 50 % de las mujeres que consultan por infección urinaria. Una vez negativizado, el urocultivo resulta útil. La

recidiva resulta cuando a las dos semanas siguientes de finalizado el tratamiento reaparece la cepa infecciosa original. El objetivo del tratamiento de las reinfecciones consiste en lograr una orina estéril.

Por lo tanto, ha de prescribirse antibióticos en dosis suficientes para superar el crecimiento bacteriano. A la mayoría de las pacientes se las puede tratar con éxito con una profilaxis nocturna continua a baja dosis por seis meses.

Distintos trabajos han demostrado que usar profilaxis a noches alternas resulta igual de eficaz.

### **Bacteriuria asintomática**

En general no requiere tratamiento. Sin embargo, en determinadas situaciones como embarazo, infección por *Proteus* y pacientes diabéticas o inmunodeprimidas el tratamiento antibiótico resulta beneficioso.

El tratamiento en las mujeres ancianas es controvertido.

### **Coito y uso de dispositivos**

Las infecciones urinarias representan un problema en las mujeres sexualmente activas: la profilaxis poscoital con monodosis es un modo eficaz de prevenir las infecciones en aquellas en las que guarda relación con el coito.

Las mujeres que presentan infecciones urinarias recurrentes que utilizan diafragma o copa menstrual han de plantearse otro método, ya que la obstrucción que producen podría favorecer la infección.

## Pielonefritis

Si la paciente adhiere al tratamiento y tiene buen estado general sin presentar comorbilidades puede tratarse en forma ambulatoria. Es preciso hospitalizar a las pacientes que manifiesten toxicidad, no toleren fármacos orales, tengan factores de complicación o no sean fiables de cumplir el tratamiento.

## Recomendaciones finales para infección urinaria femenina

1. En neonatos y niñas prepúberes, descartar malformaciones.
2. En mujeres sexualmente activas, sin comorbilidades, los episodios aislados se pueden medicar con esquemas cortos de tres días.
3. En mujeres sexualmente activas los episodios aislados no requieren de urocultivo.
4. Ante más de dos episodios en seis meses o tres en un año se recomienda mantener profilaxis antibiótica por tiempo prolongado, de seis meses a un año.
5. En pacientes con comorbilidades solicitar urocultivo.
6. En infecciones recurrentes solicitar urocultivo y métodos complementarios de estudio.
7. La bacteriuria asintomática sólo se trata en embarazadas y pacientes con ciertas comorbilidades.
8. No todo síntoma de cistitis es de causa bacteriana.
9. Conocer la resistencia antibiótica del sitio es importante para el éxito del tratamiento.
10. Explicar a la paciente que la micción de siete episodios por día es la base de la prevención.



## Bibliografía

- ABRAMS P. Clinical Manual of Incontinence in Women. Based on the Reports of the 3rd International Consultation on Incontinence, 2005.
- ASOCIACIÓN ARGENTINA UROGINECOLÓGICA (AUGA). Webinar Infecciones Urinarias. 5to. Ciclo, 2021.
- BAILEY RR. Management of lower urinary tract infection. *Drug.* 1993;45(supl 49):139-144. <<https://doi.org/10.2165/00003495-199300453-00023>>
- FEDERACIÓN ARGENTINA SOCIEDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA (FASGO). ITU embarazo, 2019.
- LEDESMA M. Infección urinaria. I Congreso Internacional AUGA, marzo 2022.
- NEMIROVSKY C, LÓPEZ FURST MJ, PRYLUKA D, VEDIA L, SCAPELLATO P, COLQUE A, BARCELONA L, ET AL. Consenso Argentino Intersociedades de Infeccion Urinaria 2018-2019, *Medicina.* 2020;80(3).
- PIÑEIRO PEREZ R, CILLERUELO ORTEGA MJ, ARES ÁLVAREZ J, BAQUERO-ARTIGAO F, ET AL. Recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *Asociación Española de Pediatría.* 2019;90(6):400-409. <<https://www.analesdepediatría.org/es-recomendaciones-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S1695403319301389>>
- SARSOTTI C. *Incontinencia Urinaria en el Anciano.* 1era Ed. Buenos Aires: Editorial Hospital Italiano de Buenos Aires; 2009.
- SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA (SAP). Consenso ITU SAP, 2020.
- SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGÍA (SAU). Consenso Intersociedades para el Manejo de la Infección Urinaria, julio 2016.
- WALTERS MD. *Uroginecología y cirugía reconstructiva de la pelvis.* 3era ed. Elseiver Masson; 2008.



# Dolor pélvico crónico: endometriosis

**ESTEFANY DÍAZ**

HOSPITAL POLICIAL (MONTEVIDEO, URUGUAY)

## Resumen

Una de las patologías ginecológicas prevalentes de la mujer es el dolor pélvico crónico, situación que compromete su situación clínica e influye decididamente sobre su calidad de vida. En este capítulo se analizan su etiología y curso clínico. Se destaca, entre otras causas, la endometriosis, caracterizada por una dismenorrea secundaria que progresivamente afecta a la mujer en edad reproductiva e incide sobre su fertilidad.

## Palabras clave

Dolor pélvico crónico (DPC); dolor agudo; endometriosis.

## Introducción

Se define dolor pélvico crónico (DPC) como la dolencia que se sitúa por debajo del ombligo y por encima de la sínfisis pubiana, cuya duración es igual o mayor a 6 meses. Puede ser de manera intermitente o continua.

El DPC puede tener múltiples causas, puede ser el único síntoma o ser partícipe de un síndrome. Puede afectar a hombres y a mujeres, siendo estas últimas las de mayor preponderancia y de las cuales nos centraremos en su análisis.

Constituye un reto para la especialidad, porque por lo general son pacientes que transcurre por múltiples consultas en múltiples especialidades médicas, antes de llegar al origen y adecuado manejo de la patología.

## Epidemiología

La prevalencia exacta es desconocida, múltiples publicaciones internacionales hablan de una prevalencia cercana al 15 %. De las pacientes derivadas a Ginecología hasta un 10 % corresponden a pacientes portadoras de DPC; y el 50 % de las pacientes derivadas a endoscopistas son por dicha causa, siendo mujeres habitualmente jóvenes, económicamente activas, con pérdida de días laborales y disminución en su rendimiento físico y emocional habitual.

## Clínica

Las causas de DPC son muy variadas, pudiendo corresponder a estructuras somáticas (piel, musculo y peritoneo parietal) o causas viscerales (órganos pélvicos). El dolor de origen somático habitualmente es

mas localizado; siendo el dolor visceral mas profundo, dificil de delimitar y acompañado frecuentemente de un dolor referido.

El primer paso fundamental a la hora de abordar la patología es diferenciar el dolor agudo del dolor crónico. El dolor agudo habitualmente responde a un síntoma de un daño tisular subyacente, mientras que el dolor pélvico crónico responde a una enfermedad en sí misma, que requerirá de un abordaje más completo, y fundamentalmente multidisciplinario.

No todo DPC es endometriosis, y no toda endometriosis se manifiesta por DPC. Es claro que la endometriosis contribuye en un gran número de las pacientes portadoras de DPC, pero es claro que el DPC puede persistir mas allá del tratamiento quirúrgico y hormonal de la endometriosis. Tampoco el DPC está relacionado con el estadio de la enfermedad, puesto que se ha visto endometriosis severa sin dolor, y pacientes portadoras de endometriosis leve con intenso DPC.

## Causas más frecuentes de DPC

### Endometriosis

Enfermedad en la que el tejido de recubrimiento endouterino se localiza fuera de él. Estos depósitos de tejido se pueden localizar en lugares variados y responden al ciclo menstrual en cuanto al crecimiento y sangrado a lo largo de él.

Debido a que esto tiene lugar fuera del útero, la sangre y el tejido no pueden emerger del cuerpo a través de la vagina. En cambio, permanecen en el abdomen, donde pueden provocar quistes dolorosos y bandas fibrosas de tejido cicatricial (procesos adherenciales).

## **Problemas musculoesqueléticos**

Trastornos que afectan los huesos, las articulaciones y los tejidos conjuntivos, como fibromialgia, tensión muscular del suelo pélvico, inflamación de las articulaciones de la pelvis o hernias. Puede dar lugar a dolor pélvico recurrente.

## **Enfermedad inflamatoria pélvica crónica**

Vinculada a infecciones crónicas del aparato genital, relacionadas con gérmenes de transmisión sexual, que dejan como consecuencia múltiples cicatrices en el aparato genital, y que se vinculan muchas de ellas a infertilidad y DPC.

## **Restos ováricos**

A posteriori de cirugía pelviana, histerectomía y/o ooforectomias parciales, pueden persistir vestigios de tejido ovárico capaz de formar quistes dolorosos.

## **Mioma**

Tumoraciones benignas del útero que pueden generar compresión de órganos pélvicos con sensación de pesadez y dolor en hemi-abdomen inferior, o por sufrimientos isquémicos de los miomas por un crecimiento exponencial de éstos que se traducirá en DPC.

## **Síndrome del intestino irritable**

Los síntomas asociados con el síndrome del intestino irritable, como inflamación, estreñimiento o diarrea, pueden ser el origen del dolor y la presión pélvicos.

## **Síndrome de la vejiga dolorosa (cistitis intersticial)**

Esta afección está asociada con un dolor recurrente en la vejiga y con una necesidad frecuente de orinar. Es posible que presenten dolor pélvico a medida que la vejiga se llena, por lo que pueden ceder temporariamente al orinar.

## **Síndrome de congestión pélvica**

Se considera que las venas varicosas (várices) dilatadas que se encuentran alrededor del útero y de los ovarios pueden provocar dolor pélvico por congestión pélvica y dilatación de las redes venosas de la pelvis.

## **Factores psicológicos**

La depresión, el estrés crónico o los antecedentes de abuso sexual o físico pueden aumentar el riesgo de dolor pélvico crónico. El sufrimiento emocional empeora el dolor, y vivir con un dolor crónico contribuye al sufrimiento emocional. Estos dos factores suelen generar un círculo vicioso.

## Endometriosis

Trastorno a menudo doloroso, en el cual el tejido similar al tejido que normalmente recubre el interior del útero (el endometrio) crece fuera de él. Afecta más comúnmente a los ovarios, las trompas de Falopio y el tejido que recubre la pelvis, pudiendo generar compromiso de los órganos intraabdominales en grado variable. Es una enfermedad de curso crónico, inflamatoria por excelencia, y estrógeno-dependiente.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, pero se describen factores de riesgo asociados como son la menarca más temprana, retraso en la edad de inicio de la paridad, familiares de primer grado afectados, raza: mayor incidencia en mujeres asiáticas que mujeres afrodescendientes y caucásicas.

La lactancia prolongada y la multiparidad constituyen factores protectores para el desarrollo y la evolución de la patología.

Es de etiología desconocida. Se plantean múltiples teorías para su desarrollo. Dentro de la más aceptada mencionaremos la menstruación retrógrada, la metaplasia celómica y la de diseminación linfática o vascular.

Durante la atención de cualquier mujer en edad fértil, independientemente del motivo de consulta como se mencionó como dolor durante el ciclo menstrual (dismenorrea) que tenga un carácter invalidante, y/o que le genere una alteración en su vida habitual, siempre debe de sospecharse la presencia de endometriosis.

Sabemos que el retraso en el diagnóstico va en promedio desde 7 a 10 años, ya que el único diagnóstico de certeza sigue siendo la visualización y confirmación histopatológica de las lesiones.

Su prevalencia es desconocida, pero se estima que entre un 2 y 10 % de las mujeres en edad fértil presentan la enfermedad y un 35 a 50 % de las mujeres que presentan dolor pélvico y/o alteraciones en la fertilidad.

Dentro de los síntomas principales de la enfermedad encontramos:

- *Dismenorrea*: dolor pélvico menstrual
- *Dolor pélvico crónico*
- *Dispareunia profunda*: dolor en la pelvis profunda durante o posterior al coito

### **Sintomatología sugestiva de endometriosis profunda**

- Disquesia o dolor para defecar
- Hematoquesia: sangrado al defecar
- Diarrea menstrual: aumento de las deposiciones durante el período menstrual
- Disuria
- Síndrome urinario bajo persistente durante la menstruación

### **Sintomatología sugestiva de endometriosis extragenital**

- Dolor en hipocondrio derecho durante el período menstrual (endometriosis diafragmática)
- Dolor en cicatriz de cesárea durante el período menstrual (endometriosis parietal)

Una vez realizada una correcta y completa anamnesis se deberá realizar un examen físico minucioso y detallado. Un correcto examen abdominal, valorando cicatrices y puntos dolorosos. Una correcta valoración de los



genitales externos y mediante especuloscopia valorar la presencia de nódulos endometriósicos en vagina, cuello y fondos de saco vaginales.

Examen ginecológico bimanual valorando tamaño, posición y movilidad uterina. Esta última puede verse disminuida por la presencia de endometriosis, toda vez que valorar el dolor asociado a movilidad también es sugestivo de la patología. Palpar asimismo la existencia o no de nódulos en vagina y fondos de saco vaginales.

Tacto rectal y recto vaginal debe de reservarse para cuando sospechemos la presencia de nódulos en el tabique rectovaginal o ante la sospecha de compromiso intestinal cuando se presenta sintomatología sugestiva (disquesia o rectorragia).

## Paraclínica

- *Ca 125*: marcador sugestivo no específico. Dicho marcador aumenta en otras patologías, como son infecciones, neoplasias, etc. Si bien presenta una baja sensibilidad, valores por encima de 35 UI/ml durante los días 3 a 5 del ciclo es sugestivo de la enfermedad cuando se presenta una sintomatología de sospecha.
- *Ecografía ginecológica transvaginal*: junto con la RNM presentan una elevada sensibilidad para el diagnóstico de endometriosis profunda y ovárica; no tan así para la endometriosis superficial. Ante la presencia de endometriosis ovárica, la imagen de los endometriomas en vidrio esmerilado o imagen hipoecoica con ecos difusos, es patognomónica de la enfermedad. Recordemos que ante la presencia de endometriomas, hasta un 40 % puede asociar endometriosis profunda y un 50 % adenomiosis. Para el diagnóstico de endometriosis intestinal, la sensibilidad

diagnóstica de la ecografía ginecológica transvaginal es menor. No obstante la misma puede aumentar si se realiza con preparación intestinal, valorando la presencia de nódulos intestinales y la ausencia de deslizamiento de las diferentes estructuras intraabdominales.

- *Resonancia magnética de pelvis*: cobra especial relevancia ante la sospecha de endometriosis profunda, fundamentalmente cuando se sospeche endometriosis del tabique recto vaginal, o cuando la ecografía ginecológica no sea concluyente. Presenta mayor sensibilidad diagnóstica para la valoración de focos de endometriosis alejados, valoración de parametrios, pared lateral y lesiones ováricas pequeñas.

## Clasificación

Existen múltiples clasificaciones de la endometriosis:

- **Clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)** (EFI: índice de fertilidad en endometriosis): su limitación principal es que sólo toma en cuenta las complicaciones vinculadas a la fertilidad, sin ponderación adecuada de las demás limitaciones de la patología.
- **Score ENZIAN**: su uso no está estandarizado, brinda una descripción morfológica de la endometriosis con infiltración profunda, basada en imágenes obtenidas de RNM. Mayor sensibilidad y especificidad para endometriosis profunda.
- **UBESS** (sistema de puntuación basado en ecografía): pretende predecir la dificultad operatoria según los hallazgos ecográficos.
- **Score ENDIRECT**: basado en un cuestionario, examen ginecológico ecografía TV y RNM. Cada variable suma puntos

obteniendo elevada sensibilidad y especificidad para el compromiso intestinal.

## **Tratamiento**

Debe de ser en esencia multidisciplinario, combinando terapias médicas, quirúrgicas y psicosociales en conjunto con la paciente.

Las decisiones terapéuticas dependerán de la edad de la paciente, extensión de la enfermedad y severidad de los síntomas.

Se debe enfatizar en los objetivos a alcanzar, como aliviar el dolor, mantener o restablecer la fertilidad, reducir las lesiones endometriósicas, y/o evitar las recurrencias.

Se recomienda reservar el tratamiento quirúrgico cuando fracase el tratamiento médico inicial o con endometriomas mayores a 5 cm, o cuando haya compromiso intestinal y/o urinario.

### **Tratamiento médico**

Debe de ser utilizado como alternativa inicial o post-cirugía.

Se recomienda su inicio de manera empírica ante la sospecha de la enfermedad y debe de ser administrado de manera prolongada. Debemos tener presente que no genera curación de la enfermedad, dada su evolución crónica, sino que nos permitirá un control de la endometriosis para lograr una mejor calidad de vida.

No deben de ser utilizados en pacientes con deseos inmediatos de fertilidad, ya que su uso no mejora los resultados y retrasa la concepción.

*Anticonceptivos combinados:* se recomienda para el tratamiento del dolor, reducción de los endometriomas y prevención de recidivas de la enfermedad post cirugía. Pueden utilizarse de manera cíclica o continua

consensuado con la paciente. La anticoncepción de rango extendido se asocia a amenorrea, por lo tanto mejor la calidad de vida cuando el síntoma principal es el dolor. Convendrá indicar anticonceptivos con baja carga estrogénica, preferentemente compuestos con *estradiol*, dado que poseen menor carga estrogénica que el etinilestradiol. Su uso debe de estar especialmente recomendado cuando el síntoma principal es la dismenorrea, cuando la endometriosis es superficial o posterior a una cirugía con endometrioma menor a 5 cm.

Los *gestágenos* deben de ser considerados como tratamiento de primera línea en el manejo del dolor y prevención de recidivas, con menores efectos adversos. Tienen acción central, disminuyendo la función ovárica y por lo tanto disminuyendo la producción estrogénica. Presentan además una función periférica, actuando sobre los focos de endometriosis a distancia con efecto antiproliferativo, antiinflamatorio y antiangiogénico. Dentro de los *gestágenos* más recomendados mencionaremos al *dienogest*, a una dosis recomendada de 2 mg/d. También se recomienda el uso de *desogestrel* o *acetato de noretisterona*. El uso de *gestágenos* está recomendado, fundamentalmente, ante la presencia de endometriosis profunda.

*DIU con levonorgestrel*: constituye la segunda línea de tratamiento, con buenos resultados clínicos y mejoría sintomática franca.

*Antigonadotróficos (danazol, gestrinona)* y *agonista de GnRh*: constituyen la tercera línea de tratamiento. Presentan frecuentes efectos adversos, y mayor índice de intolerancia que los anteriores. Pueden ser utilizados por períodos cortos, dada la elevada repercusión en la densidad mineral ósea, por lo que su uso se debe asociar con vitamina D y suplementos de calcio.

## Tratamiento quirúrgico

Si bien la cirugía constituye el *gold standard* en el tratamiento de todos los síntomas vinculados a la enfermedad, debe recordarse que la endometriosis es una enfermedad crónica, que requiere un manejo en tiempo prolongado, en donde se debe de optimizar el tratamiento médico, intentando evitar los tratamientos quirúrgicos repetidos dado que agregan fibrosis (componente importante para el dolor) y pueden dificultar el tratamiento vinculado al DPC.

El tratamiento debe de ser individualizado, considerando los síntomas principales, la extensión de la enfermedad, los deseos reproductivos y la presencia de endometriomas.

Es fundamental que el equipo quirúrgico esté formado por especialistas en la materia, que eviten disminuir el riesgo de complicaciones como es la realización de escisiones incompletas, lesiones vasculares y orgánicas.

Estas situaciones conllevan a terapéuticas quirúrgicas insuficientes.

En cuanto al abordaje conservador versus radical, siempre debe optarse por el primero.

En cuanto al abordaje laparotómico respecto al laparoscópico éste es de elección dada la mejor visualización de toda la cavidad abdominal, menor estancia hospitalaria, menor dolor post operatorio y mejores resultados cosméticos.

El gran dilema del tratamiento quirúrgico lo constituye el tratamiento de la endometriosis profunda, dado la dificultad de la técnica, ya que el tratamiento óptimo puede incurrir en lesiones intestinales, vesicales o vasculares. En consecuencia, ante la sospecha de ellas, debe realizarse una correcta valoración preoperatoria, adecuada planificación quirúrgica mediadas con el respectivo consenso y consentimiento de la paciente.

### **Constituyen indicación formal de cirugía**

- Dolor persistente a pesar de tratamiento médico
- Contraindicaciones o rechazo al tratamiento médico
- Necesidad de diagnóstico anatomopatológico
- Exclusión de malignidad en una masa ovárica
- Afectación intestinal y/o urinaria

### **Contraindicaciones para la cirugía**

- Pacientes con múltiples cirugías y dolor persistente
- Edad cercana a la menopausia
- Equipo quirúrgico no entrenado

## **Conclusiones**

Si bien la presentación clínica de la enfermedad es muy variable, ante el relato de dolor pélvico en una paciente en edad reproductiva, debemos siempre sospechar la presencia de endometriosis, para, de esa forma optimizar precozmente un tratamiento dirigido y evitar grandes repercusiones a largo plazo.

Optimizar un tratamiento médico en primer lugar y reservar los procedimientos quirúrgicos en los casos en que la terapéutica farmacológica no haya resultado efectiva.

## **Bibliografía**

- CLEMENZA S, SORBI F, NOCI I, CAPEZZUOLI T, TURRINI I, CARRIERO C, BUFFI N, FAMBRINI M, PETRAGLIA F. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical

treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:92-101. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021>>

HIRSCH M, BEGUM MR, PANIZ E, BARKER C, DAVIS CJ, DUFFY J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG*. 2018;125(5):556-564. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14838>>

KODAMAN, PH. Current Strategies for Endometriosis Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):87-101. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.005>>

KUZNETSOV L, DWORZYNSKI K, DAVIES M, OVERTON C, GUIDELINE COMMITTEE. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;358:j4227. <<https://doi.org/10.1136/bmj.j3935>>



# Consenso ecográfico de la endometriosis profunda IDEA: Estudio de la

**ANTONIO TERRONES**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La ecografía es el método de diagnóstico por imágenes de primera elección para la evaluación de la pelvis femenina. Desde el inicio del siglo XXI se registra una creciente tendencia a sistematizar estos estudios, según órganos y/o patologías, que se vuelcan a la literatura médica en forma de consensos. Luego de una introducción sobre ecografía ginecológica y consensos relacionados con el tema del capítulo, se presenta el consenso específico del grupo Internacional de Estudio de la Endometriosis Profunda (IDEA, por su sigla en inglés).

## Palabras clave

Endometriosis; ecografía; IDEA; consenso; EIP.



## Introducción

### La técnica genérica

La ecografía de la pelvis femenina se puede realizar por distintas vías de abordaje, siendo las más habituales la vía transabdominal y la vía transvaginal.<sup>(1)</sup> Esta última brinda imágenes con mayor definición y confort para la paciente. En la actualidad, los transductores endocavitarios están disponibles en casi todos los equipos de ultrasonido.

En Argentina, ecografía ginecológica es sinónimo de estudio por vía transabdominal y al estudio endocavitario se lo denomina ecografía transvaginal. Lo mismo vale para el Doppler ginecológico (vía transabdominal), y al Doppler endocavitario se lo denomina Doppler ginecológico transvaginal.

Las vías alternativas, transperineal y transrectal (**FIGURA 1**) se reservan para los casos en los cuales no se puede introducir en vagina el transductor endocavitario. En ocasiones, más de una vía puede ser necesaria en la misma paciente.

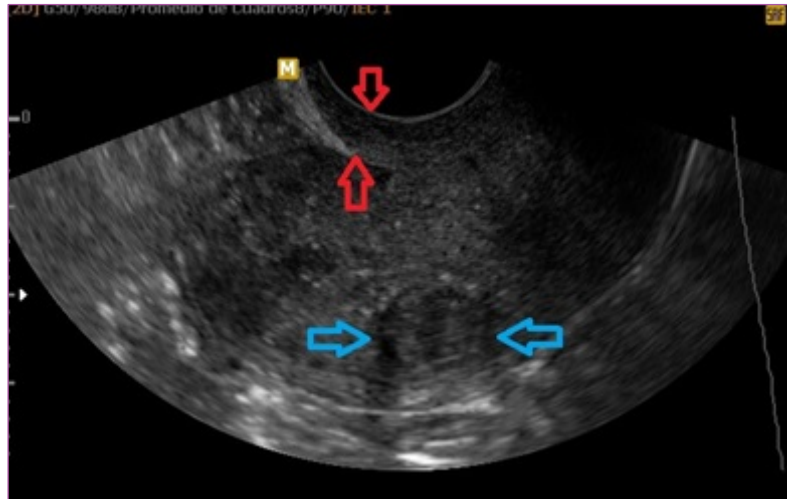


FIGURA 1. ECOGRAFÍA TRANSRECTAL. CORTE SAGITAL DE UN ÚTERO EN ANTEVERSO FLEXIÓN (AVF). LA IMAGEN ES LA MISMA QUE SE OBTIENE POR VÍA TRANSVAGINAL, SALVO QUE LA DISTANCIA ENTRE EL TRANSDUCTOR Y LA PARED ANTERIOR DEL ÚTERO ES MAYOR, DEBIDO A QUE ENTRE AMBOS SE ENCUENTRA LA VAGINA, CON APOSICIÓN DE SUS PAREDES ANTERIOR Y POSTERIOR (SEÑALADA ENTRE FLECHAS ROJAS). EN PARED POSTERIOR SE INSINÚA UN NÚCLEO MIOMATOSO INTRAMURAL (SEÑALADO ENTRE FLECHAS TURQUESA)

Los estudios transabdominales requieren, como preparación previa, un llenado vesical moderado. La vejiga debe estar, preferiblemente, vacía cuando el estudio se realiza por vía transvaginal. No obstante, todo estudio transvaginal debería ser precedido por una ecografía transabdominal, con vejiga vacía, a manera de vista previa. Generalmente, se logra una imagen aceptable del útero, que permite determinar su posición y biometría (FIGURA 2). La imagen inicial se puede mejorar aplicando presión constante al transductor sobre el hipogastrio, con lo cual las asas intestinales adoptan una situación lateral, posibilitando el contacto directo del útero con la pared abdominal y así mejora la transmisión del ultrasonido en tejidos blandos. Aún en casos en que no se lograra reconocer el útero, esta vista previa resulta imperativa para poder individualizar formaciones de origen pelviano ubicadas en regiones anexiales altas, por encima del fondo uterino, que se encuentran más allá del campo de resolución del transductor endocavitario.

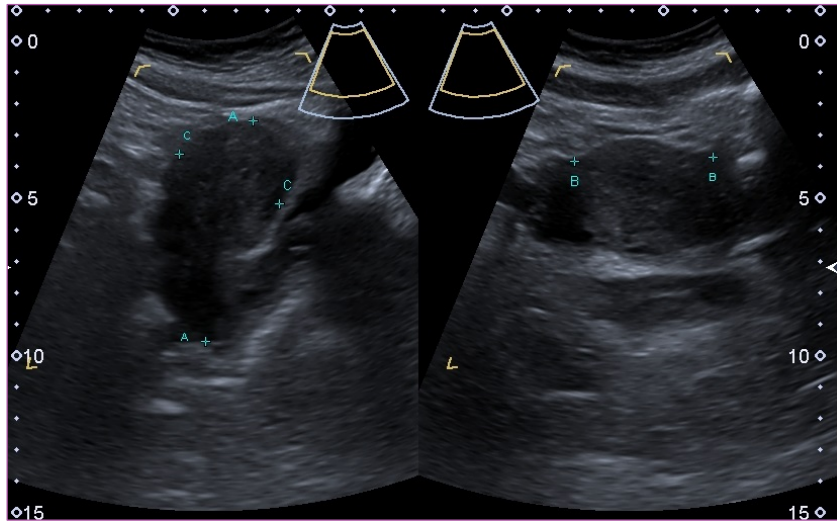


FIGURA 2. PANTALLA DIVIDIDA. A LA IZQUIERDA DEL LECTOR, CORTE SAGITAL DEL ÚTERO PRACTICADO POR VÍA TRANSABDOMINAL CON VEJIGA VACÍA, COMO VISTA PREVIA DE UNA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL. A LA DERECHA, CORTE AXIAL

Sistemáticamente, deben evaluarse las siguientes estructuras, atendiendo a los ítems que se detallan.

## Útero

Durante la introducción vaginal del transductor, el operador debe observar el progreso en tiempo real como rutina exploratoria vaginal. El estudio uterino comprende forma, tamaño y posición del órgano, evaluación de endometrio, miometrio y cérvix.

La longitud uterina debe medirse, en línea recta, desde el fondo uterino (capa serosa) hasta el orificio cervical externo (OCE), toda vez que el orificio cervical interno (OCI) no siempre es reconocible fuera del embarazo. Si fuera necesario calcular el volumen uterino, se debe excluir el cérvix.

En miometrio y cérvix deben evaluarse forma, ecogenicidad, presencia de quistes o formaciones sólidas, las cuales deben medirse en, al menos, dos diámetros.

El endometrio debe medirse en su zona más gruesa, evaluar anomalías focales, ecogenicidad y presencia de líquido o formaciones sólidas en la cavidad (FIGURA 3). El líquido intracavitario debe excluirse de la medición del grosor endometrial.

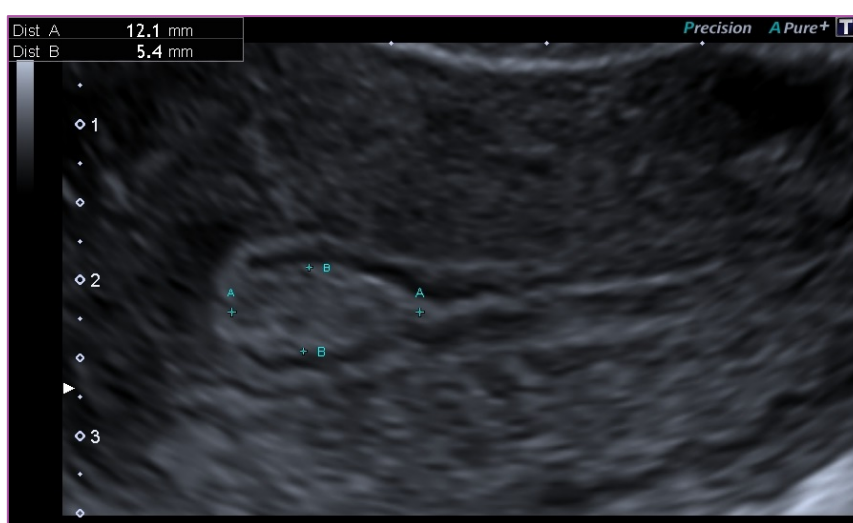


FIGURA 3. ENDOMETRIO TRILAMINAR. LAS CRUCES SEÑALAN UN PÓLIPO, DE 12 X 5 MM, A NIVEL FÚNDICO

## Anexos

Los ovarios deben medirse en sus tres dimensiones, aunque en el texto solo se informen dos, sin ser imperativo el cálculo de volumen. Pueden no identificarse en algunas pacientes, particularmente antes de la pubertad, después de la menopausia y en pacientes histerectomizadas, dado que se pierde el reparo anatómico que constituye el útero.

Las trompas de Falopio sanas no son observables ecográficamente.

## Fondo de saco posterior

Se debe evaluar en busca de la presencia de colecciones líquidas significativas, adherencias y/o formaciones sólidas.

## Los consensos

Hasta fines del siglo XX, la práctica y el informe de la ecografía ginecológica se regían por los lineamientos generales que se expusieron en el apartado anterior. Aunque no perdieron vigencia, en el nuevo milenio se implementaron iniciativas tendientes a estandarizar los términos, definiciones y mediciones de las diferentes estructuras que componen la pelvis femenina. Estas iniciativas se traducen en consensos que, con los años, pueden derivar en protocolos de procedimientos clínicos. Los principales consensos son:

- International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)<sup>(2)</sup>
- International Endometrial Tumor Analysis (IETA)<sup>(3)</sup>
- Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)<sup>(4)</sup>
- International Deep Endometriosis Analysis (IDEA)<sup>(5)</sup>

A continuación, se resumirán los puntos relacionados con el estudio de la endometriosis, en cada uno de los tres primeros, y al final se desarrollará el consenso IDEA.

## El consenso IOTA

Evaluar una formación anexial es un desafío diagnóstico, toda vez que la ecografía tiene alta sensibilidad para lesiones benignas y su interpretación errónea puede exponer, a la paciente, a riesgos de complicaciones en una cirugía innecesaria. Por el contrario, demorar el tratamiento de un tumor

maligno empeora el pronóstico y disminuye la supervivencia. Dado que no todos los operadores cuentan con la experiencia necesaria, que le permita discriminar entre una lesión anexial benigna o maligna, el Estudio Internacional de Tumores de Ovario desarrolló estrategias para caracterizar la patología anexial.

La estrategia más simple se denomina «Descriptor Fácil» y se basa en que algunas lesiones anexiales presentan características ecográficas singulares, que facilitan su correcta interpretación sin necesidad de recurrir a cálculos estadísticos ni reglas diagnósticas. IOTA propone cuatro descriptores característicos de lesiones benignas y dos sugestivos de malignidad. Uno de los descriptores fáciles característicos de benignidad se describe como una lesión mayoritariamente unilocular, hipocogénica, con ecos internos de bajo nivel y refuerzo acústico posterior, presente en mujeres premenopáusicas. Este patrón ecográfico es sugestivo de la presencia de endometrioma (FIGURA 4).

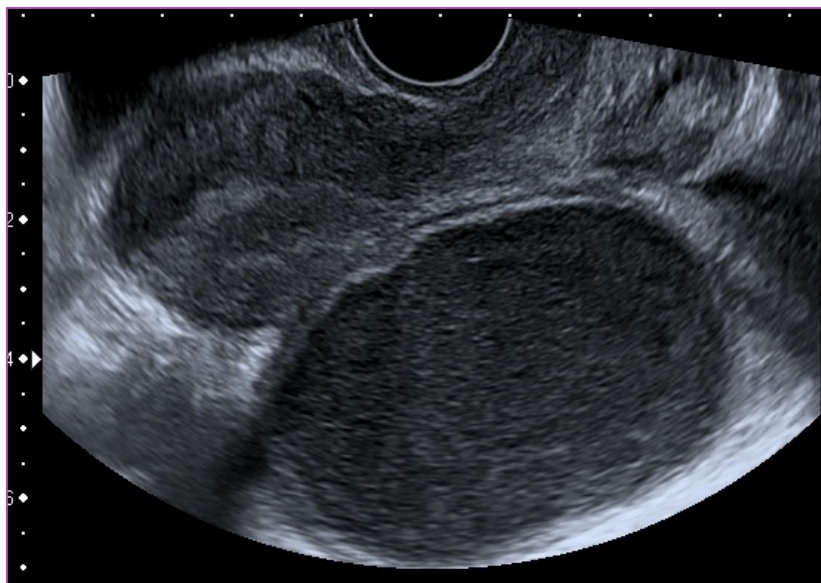


FIGURA 4. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL. ÚTERO EN AVF. FONDO DE SACO DE DOUGLAS OCUPADO POR UNA IMAGEN COMPATIBLE CON ENDOMETRIOMA, SEGÚN UN DESCRIPTOR FÁCIL DE IOTA

Esta sistemática de estudio es aplicable al 43 % de las formaciones anexiales (los seis descriptores fáciles en su conjunto, no únicamente el mencionado en este ítem), con un valor predictivo positivo (VPP) de 93,4 % y un valor predictivo negativo (VPN) de 99,2 %.

### El consenso IETA

Paradójicamente, este consenso de definiciones y medidas sobre hallazgos ecográficos en el endometrio y la cavidad uterina, no aporta información alguna referida a la endometriosis, en cualquiera de sus formas de presentación, como sí aportan los consensos de ovario y miometrio.

### El consenso MUSA

El Estudio Ecográfico Morfológico del Útero surge como una necesidad de consensuar términos y condiciones no contemplados en IOTA ni IETA y para complementar el sistema de clasificación de causas de sangrado uterino anormal de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).<sup>(6)</sup>

La descripción de patología miometrial se inicia genéricamente calificando a las paredes uterinas como de ecogenicidad homogénea o heterogénea. Las lesiones pueden ser *focales*, como los miomas, o *difusas*, como en la adenomiosis. La ubicación puede ser *anterior*, *posterior*, *fúndica* o *lateral*. En las lesiones difusas puede ser necesario estimar subjetivamente el porcentaje de superficie miometrial afectada.

Para evaluar la vascularización se usa preferentemente el Doppler de energía. Se describe como *uniforme* o *no uniforme*. En lesiones focales, la distribución de los vasos puede ser *central*, *periférica*, *mixta* o

*translesional*. Este último término aplica, en forma característica, a la adenomiosis difusa. El grado de vascularización debe informarse usando una puntuación color subjetiva, donde 1 no presenta señal color y 4 se satura de color.

En la utilidad clínica de estos conceptos, se destacan dos patologías frecuentes: adenomiosis y miomas. En la **TABLA 1** se describen los principales hallazgos ecográficos de cada lesión.

CARACTERÍSTICA	MIOMA	ADENOMIOSIS
Contorno útero	Lobulado o regular	Globalmente agrandado
Contorno lesión	Bien definida	Mal definida
Simetría miometrial	Asimétrico por lesiones	Asimétrico sin causa evidente
Ecogenicidad	Hipo o isoecoico	Mixta, heterogénea
Vascularización	Flujo periférico	Flujo translesional
Unión endometrio/miometrio	Interrumpida en FIGO 1 a 3	Interrumpida

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, ULTRASONOGRÁFICO, ENTRE NÚCLEO MIOMATOSO Y ADENOMIOSIS DIFUSA

## El consenso IDEA

Se trata de una opinión consensuada sobre términos, definiciones y medidas que pueden usarse para describir las características ecográficas de los diferentes tipos de endometriosis, particularmente la endometriosis infiltrante profunda (EIP), pero señalando también los endometriomas y la adenomiosis.



Los siguientes párrafos, del presente capítulo, tratarán todo lo referente al consenso IDEA, en particular el párrafo *Diagnóstico*.

## Epidemiología

Se estima que la endometriosis afecta al 5 % de las mujeres, la gran mayoría en edad fértil, con pico máximo entre los 25 y 45 años de edad.<sup>(7)</sup>

La enfermedad tiene distribución mundial, con menor riesgo de presentación en mujeres negras y mayor riesgo en asiáticas.

En el 7 % de las mujeres afectadas se reportan antecedentes heredo-familiares. Entre el 30 y el 50 % de las mujeres con endometriosis presentan alteraciones de la fertilidad y un porcentaje similar refiere dolor pelviano.

Si bien se han descrito localizaciones en todo el cuerpo, las más frecuentes ocurren en la pelvis, particularmente en ovarios, trompas de Falopio, peritoneo pelviano, fondo de saco de Douglas, recto, extremo inferior del sigmoides, tabique recto vaginal, ligamentos útero sacros, vagina, vejiga y uréteres distales.

## Clínica

El síntoma característico de la endometriosis es el dolor, que puede estar presente de diferentes formas.<sup>(8)</sup> En la mayoría de las mujeres aparece antes de los 20 años de edad, en período premenstrual y se combina con dismenorrea y dispareunia. También puede presentarse dolor durante la ovulación, algias pelvianas crónicas, dolor lumbosacro y dolor al defecar y orinar. Otros síntomas menos específicos son náuseas, mareos, febrícula, ansiedad y depresión.

La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con la severidad de la enfermedad, aunque en la EIP puede afectarse también la función de los músculos del piso pelviano y del músculo liso de órganos digestivos y urinarios, provocando pujos, tenesmo, estreñimiento y fatiga.

## **Diagnóstico**

La ecografía es el método auxiliar de diagnóstico que brinda más información en el estudio de la endometriosis. Pero dado su carácter de auxiliar, su práctica debe estar precedida siempre de la confección de una historia clínica.

## **Examen clínico**

Ante una sospecha de endometriosis, la secuencia diagnóstica comienza con anamnesis, mediciones y observación. En la historia clínica deben consignarse las siguientes variables:

- Edad
- Talla
- Peso
- Etnia
- Patrón menstrual
- Fecha de última menstruación
- Antecedentes quirúrgicos (endometriosis, miomectomía, cesárea)
- Antecedentes familiares de endometriosis
- Trastornos de la fertilidad
- Dolores (frecuencia, duración e intensidad)

## Examen físico

Consiste en un examen ginecológico que siempre debe incluir especuloscopia y tacto vaginal bimanual, con movilización de cérvix y búsqueda de puntos dolorosos específicos.

## Ecografía

La utilidad de la ecografía consiste en confirmar la sospecha clínica de la enfermedad, mapear su extensión y aportar elementos de juicio para decidir entre tratamiento clínico o quirúrgico.<sup>(9)</sup>

IDEA propone sistematizar el estudio en cuatro pasos, que en su conjunto se denominan «Ecografía Dinámica» (TABLA 2).

PASO	DESCRIPCIÓN
1	Evaluación rutinaria de útero y anexos
2	Búsqueda de marcadores suaves
3	Evaluación del signo deslizante en fondo de saco de Douglas
4	Estudio focalizado de los compartimientos anterior y posterior

TABLA 2. ECOGRAFÍA DINÁMICA. SISTEMATIZACIÓN DEL ESTUDIO ECOGRÁFICO ANTE LA SOSPECHA DE ENDOMETRIOSIS INFILTRANTE PROFUNDA

El orden de los pasos se puede alterar, según necesidad, pero no se debe obviar ninguno. De todas formas, se sugiere comenzar por el paso 1 mencionado en la TABLA 2.

**Paso 1.** Evaluación rutinaria de útero y anexos. Corresponde a lo desarrollado en la introducción, en el apartado «La técnica genérica». En esta instancia se pueden encontrar signos de adenomiosis e imágenes

compatibles con endometriomas. Los hallazgos sugestivos de adenomiosis debe informarse según lo planteado en MUSA y las imágenes compatibles con endometriomas deben describirse acorde a lo señalado en IOTA. El signo de los ovarios besándose (FIGURA 5) tiene una asociación significativa con alto riesgo de endometriosis intestinal y tubaria.

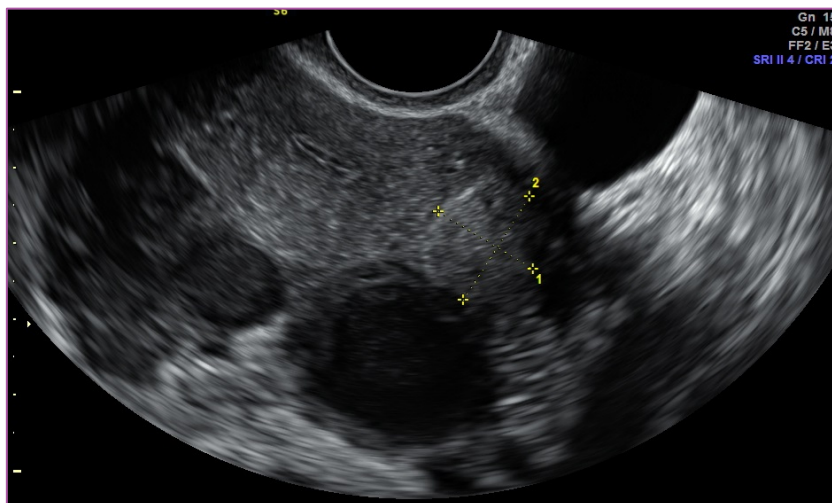


FIGURA 5. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL, CORTE AXIAL. EN FONDO DE SACO DE DOUGLAS LOS OVARIOS CONTACTAN ENTRE SÍ, POR EFECTO DE LAS ADHERENCIAS. LAS CRUCES SEÑALAN UN NÚCLEO MIOMATOSO INTRAMURAL, DE DESARROLLO SUBSEROSO, UBICADO EN LA PARED LATERAL IZQUIERDA. POR FUERA DE ESTE, SE OBSERVA UNA COLECCIÓN LÍQUIDA, EXTRAGENITAL

**Paso 2.** Búsqueda de marcadores suaves. Se buscan signos de endometriosis superficial y adherencias, los cuales se expresan ecográficamente a través de puntos de hipersensibilidad al presionar con el transductor, ovarios fijos y colecciones tubarias.

**Paso 3.** Evaluación del signo de deslizamiento. En condiciones normales, al imprimir presión con el transductor, en el fondo de saco de Douglas, el útero se desliza sobre recto, sigmoides e intestinos, siendo más evidente a nivel del retrocervix que del fondo uterino. Cuando esto ocurre, el signo deslizante es positivo y se dice que el fondo de saco de Douglas no está

borrado. La falta de deslizamiento es sugestiva de EIP. Lo mismo aplica al fondo de saco útero vesical. En ambos casos, la maniobra de movilización del útero se puede ayudar presionando, desde el abdomen, con la mano libre del operador.

**Paso 4.** Estudio focalizado de los compartimientos anterior y posterior. Este es el paso específico para buscar nódulos de EIP.

En el compartimiento anterior se exploran vejiga, fondo de saco útero vesical y uréteres distales. En el posterior, tabique recto vaginal, vagina, ligamentos útero sacros y recto.

### **El compartimiento anterior**

Técnicamente, conviene que la vejiga tenga un llenado mínimo. Se inicia el estudio colocando el transductor en el fondo de saco vaginal anterior.

El lugar de afectación más frecuente en vejiga es la base. El nódulo solo se hace ecográficamente evidente cuando compromete su capa muscular (**FIGURA 6**), debe ser medido en sus tres diámetros.



FIGURA 6. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL, CORTE SAGITAL. SE OBSERVA UN NÓDULO DE EIP QUE AFECTA LA BASE VESICAL Y SE EXTIENDE POR LA PARED POSTERIOR PROTRUYENDO, DESDE LA CAPA MUSCULAR, HACIA LA CAVIDAD

CORTESÍA DRA. MARIÁNGELES GÓMEZ

Para evaluar el fondo de saco útero vesical se emplea el signo deslizante. Cuando es positivo (deslizamiento normal) se considera que no está obliterado o borrado. Se debe hacer diagnóstico diferencial con adherencias post-cesárea.

La evaluación de los uréteres distales se realiza con cortes parasagittales, partiendo desde la uretra. Si se identifican nódulos, se los debe medir en sus tres diámetros e informar la distancia hasta el meato. Completar el estudio con ecografía renal para descartar hidronefrosis.

### **El compartimiento posterior**

Se inicia su estudio colocando el transductor en el fondo de saco vaginal posterior.

Se considera que el tabique rectovaginal está afectado cuando se reconoce un nódulo de EIP en la interface rectovaginal, por debajo de una línea imaginaria que pasa por el borde inferior del labio posterior del cérvix (FIGURA 7).



FIGURA 7. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL. EN EL TABIQUE RECTO VAGINAL SE OBSERVA UN NÓDULO DE EIP CON FORMA DE HONGO

CORTESÍA DRA. MARIÁNGELES GÓMEZ

En la vagina, los nódulos se pueden encontrar en los fondos de saco posterior y laterales (el anterior forma parte de la exploración de dicho compartimiento) o en sus paredes. Estos últimos se pueden individualizar al retirar el transductor, al tiempo que se observa el monitor.

En condiciones normales, no se identifican los ligamentos útero-sacros. Cuando presentan nódulos, estos se pueden reconocer, en cortes parasagitales y oblicuos, como imágenes hipoecogénicas entre la grasa pelviperitoneal.

Los nódulos en la pared rectal pueden tener continuidad en el sigmoides. Amerita completar la exploración de colon e intestino delgado,

con otros métodos. En la descripción de los nódulos rectales, además de los tres diámetros, se debe consignar la distancia hasta el ano.

## Tratamiento

No es objeto de estudio, en este capítulo, el tratamiento de la endometriosis en ninguna de sus formas de presentación. No obstante, conviene recordar que se puede tratar con medicamentos, quirúrgicamente o combinando ambas terapias.

Para planificar el tratamiento adecuado al caso en estudio, la ecografía aporta información muy valiosa, la cual no se agota solo en la elección (medicación o cirugía) porque, si el tratamiento es quirúrgico, el mapeo ecográfico detallado de las lesiones brinda una ruta de acceso al cirujano para poder resolver el procedimiento de la manera más segura posible y disminuyendo el riesgo de secuelas postquirúrgicas.

## Consideraciones finales

La articulación entre ginecólogo, ecografista y cirujano solo es perfecta cuando los tres roles los cumple el mismo profesional: solicita el estudio, lo realiza y opera a la paciente. Esta situación ocurre pocas veces, al menos con la idoneidad adecuada para todas y cada una de estas tres instancias. En la práctica, suelen intervenir dos o hasta tres médicos distintos y cada cual debe pedir el estudio correcto, realizarlo según el estado actual de los conocimientos, informarlo adecuadamente, interpretarlo y resolver con la mejor técnica quirúrgica disponible.

Para minimizar interferencias en la comunicación de los actores, los consensos constituyen una herramienta útil.<sup>(10)</sup> A partir de ateneos



interdisciplinarios se pueden adoptar consensos desarrollados, como IDEA, o validarlos replicando las investigaciones originales que le dieron origen. Mejor aún, se pueden desarrollar consensos propios, institucionales o regionales, como base de futuros protocolos de estudio y tratamiento. Se puede hacer todo, excepto suponer que una secuencia de diagnóstico y tratamiento no coordinada entre cada uno de los profesionales intervinientes, puede lograr el éxito en la curación de la endometriosis profunda o de cualquier otra enfermedad. Trabajo interdisciplinario.

## Bibliografía

- (1) TERRONES A. El ultrasonido en ginecología. Uso y abuso. En Belardo A, Fusaro D, Grilli M, Pilnik S (Eds). *Atención Médica de la Paciente Climatérica. Aspectos preventivos y manejo de riesgos*. Buenos Aires: Ascune; 2022 (en prensa).
- (2) KAIJSER J, BOURNE T, VALENTIN L ET AL. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):9–20. <<https://doi.org/10.1002/uog.12323>>
- (3) LEONE FPG, TIMMERMAN D, BOURNE T ET AL. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(1):103–112. <<https://doi.org/10.1002/uog.7487>>
- (4) VAN DEN BOSCH T, DUEHOLM M, LEONEL FPG ET AL. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):284–298. <<https://doi.org/10.1002/uog.14806>>
- (5) GUERRIERO S, CONDOUS G, VAN DEN BOSCH T ET AL. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318–332. <<https://doi.org/10.1002/uog.15955>>

- (6) MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS ET AL. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>>
- (7) SMOLARZ B, SZYLLO K, ROMANOWICZ H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22:10554. <<https://doi.org/10.3390/ijms221910554>>
- (8) JOHNSON NP, HUMMELSHOJ L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-1568. <<https://doi.org/10.1093/humrep/det050>>
- (9) VERMEULEN N, ABRAO MS, EIRNASSON JI ET AL. Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1822-1848. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.07.023>>
- (10) TOMASSETTI C, JOHNSON NP, PEDROZZA J ET AL. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1849-1859. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.032>>



# Endoscopía ginecológica: nuevas perspectivas en la patología benigna

**EDUARDO MAZZUCHELLI**

HOSPITAL ZGA «MARIO V. LARRAIN»

INSTITUTO MÉDICO PLATENSE (LA PLATA)

## Resumen

Al reflexionar sobre los grandes avances de la medicina, sin lugar a dudas, la cirugía endoscópica ha sido un avance definitivo durante el último siglo. Términos como cirugía de cerradura (*keyhole*) o cirugía mínimamente invasiva comenzaron a resonar para caracterizar un nuevo concepto: el abordaje menos agresivo de los órganos intracavitarios. Este avance es el resultado tanto de la curiosidad como del increíble progreso tecnológico. Actualmente, los cirujanos interactúan con los órganos a través de técnicas de mínima invasión que se caracterizan por pequeñas incisiones. De esta manera, se logra la reducción en el estrés quirúrgico causado por las grandes heridas. Esta revolución es el resultado tanto de la curiosidad humana como de los más recientes avances de la tecnología. En este capítulo se analizarán las nuevas perspectivas y el alcance de la cirugía endoscópica en ginecología poniendo el foco en la histeroscopia y la laparoscopia.

## Palabras clave

Endoscopía ginecológica; histeroscopia; laparoscopia; técnicas.

## Histeroscopia

La histeroscopia se ha convertido en una técnica de referencia incuestionable en la cirugía endoscópica ginecológica. Con el avènement de avances en diferentes áreas, como por ejemplo la fertilidad, la realización de intervenciones se presenta cada vez con mayor complejidad. De esta forma, la histeroscopia terapéutica nos permite en la actualidad el tratamiento de las sinequias de tipo IV, de los fibromas de tipo 2 o 3, o de algunas malformaciones genitales, y obligan a introducir el concepto de histeroscopia quirúrgica avanzada.

A pesar de la complejidad de ciertas intervenciones, el 80 % de los procedimientos deben realizarse según el concepto de cirugía ambulatoria. Además, para optimizar la eficacia de la cirugía, debe optimizarse a su vez la etapa diagnóstica, que incluye de la histeroscopia diagnóstica realizada en la consulta para que cada intervención quirúrgica pueda planificarse, habiendo definido previamente la estrategia quirúrgica de forma óptima.<sup>(1)</sup>

### Histeroscopia diagnóstica (HSCD)

La histeroscopia es un método diagnóstico que puede efectuarse en la consulta. Permite explorar la cavidad uterina y determinar la existencia de anomalías intracavitarias, como así también el aspecto del endometrio. La principal indicación de la histeroscopia ha sido históricamente el sangrado uterino anormal; sin embargo, con el transcurrir del tiempo se ha ampliado su uso y hoy día son muchas las indicaciones de la histeroscopia diagnóstica. A continuación, el **CUADRO 1** detalla las principales indicaciones actuales.<sup>(2)</sup>

INDICACIONES DE LA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA
Sangrado uterino anormal
Sangrado postmenopáusico
Infertilidad primaria o secundaria
Trastornos del ciclo menstrual
Sospecha ecográfica de patología intrauterina (miomas/pólipos/sinequias/cuerpos extraños intrauterinos-DIU/etc.)
Malformaciones müllerianas
Embrioscopia
Seguimiento post-vaciamiento uterino en enfermedad trofoblástica (mola hidatidiforme)
Exploración de niñas y mujeres vírgenes

CUADRO 1

### **Contraindicaciones**

No se han descrito contraindicaciones absolutas, pero no es recomendable llevarla a cabo en casos de:

- Infección genital aguda o muy reciente
- Perforación uterina reciente
- Embarazo

### **Principios técnicos del procedimiento en el consultorio**

Una exploración histeroscópica requiere un instrumental básico (ver **IMAGEN 1**):

*Histeroscopia*: compuesto por:

*Óptica*: telescopio de pequeño calibre (los más utilizados son de 2,7-2,9 mm). Idealmente el extremo distal estará angulado 30° (visión oblicua), lo que facilitará la exploración de los cuernos y paredes uterinas.

*Vainas:* interna, que alberga el canal de entrada del medio de distensión uterina (MDU) y el canal de trabajo, y externa, que alberga los canales de drenaje del MDU. El calibre total del aparato es de entre 4,5 y 5,0 mm.

*Sistema de iluminación:* es una fuente de luz fría; podemos utilizar luz fría convencional, luz xenón o luz led. También necesitaremos un cable de conexión entre la fuente y el histeroscopio (fibra óptica).

*Medio de distensión uterina:* actualmente el MDU más utilizado es el suero fisiológico. Aunque en los inicios de la histeroscopia se utilizaron medios de distensión gaseosos (CO<sub>2</sub>), éstos, a pesar de presentar buenas propiedades ópticas, quedaban muy limitados, pues ante cualquier elemento que enturbiara el campo (sangre, moco) la exploración no podía llevarse a cabo. Con el suero fisiológico se puede realizar un lavado continuo de la cavidad, lo que permitirá una mejor visión, así como la posibilidad de trabajar dentro de la cavidad uterina con mayor confort. El suero fisiológico es el medio de distensión más recomendado por su bajo peso molecular, por su contenido electrolítico, amplia disponibilidad, bajo costo y reabsorción fisiológica a través del peritoneo.

Para perfundir el MDU se puede utilizar:

---

#### SISTEMAS DE PERFUSIÓN

Sistema de caída por gravedad

Sistema de manguito de presión (presurizador)

Bomba electrónica de perfusión

Para realizar procedimientos más allá de la simple histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida, será aconsejable perfundir el MDU con

presurizador o bomba, para evitar posibles dificultades en la distensión de la cavidad uterina.

*Videocámara:* a la hora de elegir la videocámara hay que tener presente:

- La resolución, expresada por número de líneas en píxeles
- La sensibilidad, en unidades de lux
- Alta calidad de salida/imágenes de vídeo

Actualmente existen en el mercado cámaras de alta resolución (*full HD*), que proveen una alta resolución y una reproducción casi real de los colores naturales.

*Monitor:* Existen diversos tipos. Se trata de contar con equipos que presenten la mayor sofisticación para de esta manera obtener mejor calidad de la imagen. Todo el equipo debe ir en consonancia, por tal motivo, es importante también la calidad de la videocámara. Acoplados a estas videocámaras existen sistemas de registro de las imágenes (entrada USB o equipos externos como DVD), donde poder grabar y archivar imágenes y procedimientos.



IMAGEN 1



ÓPTICA



FIBRA ÓPTICA

En la actualidad, lo ideal es realizar la HSCD mediante la técnica de vaginoscopía, evitando la colocación de un espéculo y de una pinza de Pozzi.<sup>(3)</sup> Se utiliza un histeroscopio rígido de 3 mm sin canal de trabajo o de 5 mm con canal de trabajo que permite la introducción de instrumentos mecánicos para realización de procedimientos (ejemplo: biopsias dirigidas). La instilación de suero fisiológico se efectúa por simple gravedad, colocando la bolsa de suero a más de 1 metro por encima del plano de la paciente, mediante una bomba eléctrica o por presurizador. La técnica de vaginoscopía permite la introducción de la óptica en el fondo de saco posterior siguiendo un eje oblicuo de 45°, tras lo que el fondo de saco se rellena con suero. A continuación, el histeroscopio se retira suavemente para visualizar el cuello y después se introduce la óptica en el conducto cervical, que se alinea para poder ingresar en la cavidad uterina. La exploración se considera indolora en alrededor del 85 % de los casos. La tasa de fracaso de franqueo cervical ronda el 3-4 %.<sup>(4)</sup>



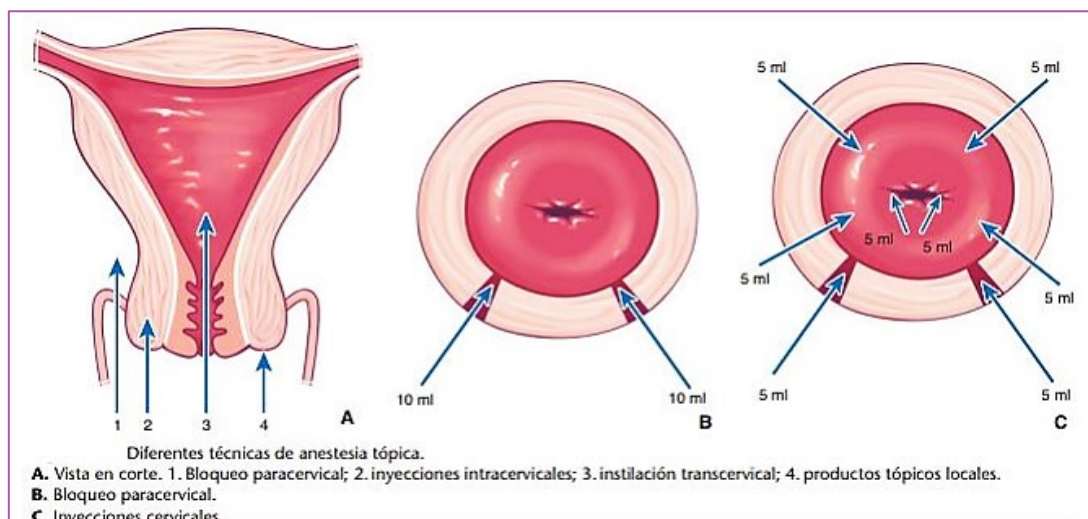
## Consideraciones sobre analgesia

La HSCD es una exploración que se efectúa en la consulta. Ningún elemento induce a proponer una anestesia general de forma sistemática. La práctica sistemática de la anestesia para una HSCD es criticable en razón de los riesgos inherentes a la anestesia y a que, habitualmente, son procedimientos de corta duración con muy buena tolerancia como se ha expresado previamente.

A continuación, se detallan opciones de analgesia para las HSCD:

OPCIONES DE ANALGESIA PARA HSCD	
Analgesia mediante aplicación cervical	Lidocaína aerosol en conducto cervical muestra disminución del dolor frente a placebo <sup>(5)</sup> Poco usado
Analgesia mediante inyección intrauterina (inyección de lidocaína o bupivacaína)	Los resultados de un meta-análisis que evalúa el uso de analgésicos mediante inyección transcervical concluyen en que no disminuye de forma significativa el dolor provocado por la histeroscopia o la biopsia endometrial <sup>(6)</sup>
Analgesia mediante inyección paracervical-bloque paracervical (bupivacaína o lidocaína)	Las conclusiones del meta-análisis son que el BPC reduce el dolor de forma significativa durante la realización de la histeroscopia <sup>(6)</sup>
Analgesia mediante inyección intracervical	Datos dispares Disminución del dolor durante la histeroscopia si se efectúa una analgesia intracervical <sup>(7)</sup>

En general, los datos sobre beneficios de la analgesia son heterogéneos, motivo por el cual, se puede expresar que la HSCD puede efectuarse en la consulta sin anestesia.



ESQUEMA CON TIPOS DE ANALGESIA CERVICAL

### **Profilaxis antibiótica**

El riesgo de infección es relativamente bajo y no cuantificable debido al escaso número de estudios publicados.<sup>(8)</sup> Debido a esta última premisa, la profilaxis antibiótica no está indicada en relación con la práctica de una HSCD.<sup>(9)</sup>

### **Complicaciones**

La complicación principal de la HSCD es el fracaso en la realización del procedimiento. Éste puede ser secundario a una estenosis cervical o a un dolor intenso que limite el procedimiento. La presencia de dolor es indicación de suspensión del procedimiento. Ante el fracaso, es conveniente reevaluar la indicación de la histeroscopia y realizarla con anestesia general.

### **Síndrome vagal**

Es una complicación excepcional.<sup>(10)</sup> Ante la aparición de un síndrome vagal, es necesario detener el procedimiento.

## Otras complicaciones

Las perforaciones uterinas son excepcionales, pero más frecuentes si el examen se realiza con anestesia general puesto que, en ausencia de anestesia, el dolor que despierta una vía falsa conduce en general a interrumpir el procedimiento.

La embolia gaseosa es una complicación de la histeroscopia con CO<sub>2</sub>, técnica en desuso.

## Histeroscopia quirúrgica o terapéutica

La histeroscopia quirúrgica se ocupará de resolver la patología endometrial y aquellos procesos referentes a las patologías de la cavidad uterina.

Es importante destacar que en la histeroscopia quirúrgica, al instrumental básico endoscópico, se agregarán:

*Generadores:* los generadores monopolares y bipolares son instrumentos necesarios en el tratamiento de la patología. En el caso de los monopolares, generan una sección quirúrgica, la cual se realiza por efecto térmico. Este requiere la utilización de glicina o agua destilada como medio de distensión. Los generadores bipolares utilizan un modo de vaporización con creación de una bolsa de vapor cuyo tamaño y potencia pueden modularse. La ventaja es que el suero fisiológico es el medio de distensión utilizado para este tipo de energía, el cual disminuye los riesgos de complicación metabólica.

*Ópticas:* en la histeroscopia quirúrgica, se utilizan histeroscopios rígidos; las ópticas varían de 2,1 a 4,1 mm. La óptica de 2,1 mm tiene un ángulo de visión de entre 0 y 60° y las ópticas de 2,5 a 4,1 mm tienen una orientación habitual de entre 12 y 30° de la lente frontal. Para la mayoría de las

indicaciones quirúrgicas, se prefieren las lentes orientadas de 12 a 30°. Desde el punto de vista quirúrgico, pueden utilizarse histeroscopios provistos de una vaina de doble vía con un canal de trabajo de 5-7 Fr que permita emplear instrumentos mecánicos (tijeras, pinzas, catéteres, etc.).

*Resectoscopios:* los resectoscopios constan de dos vainas y un mango quirúrgico. La vaina interna permite la irrigación y la vaina externa es para la recuperación de los líquidos. El diámetro de los resectores varía de los 5 mm (denominados minihisteroscopios), hasta los 9 mm.

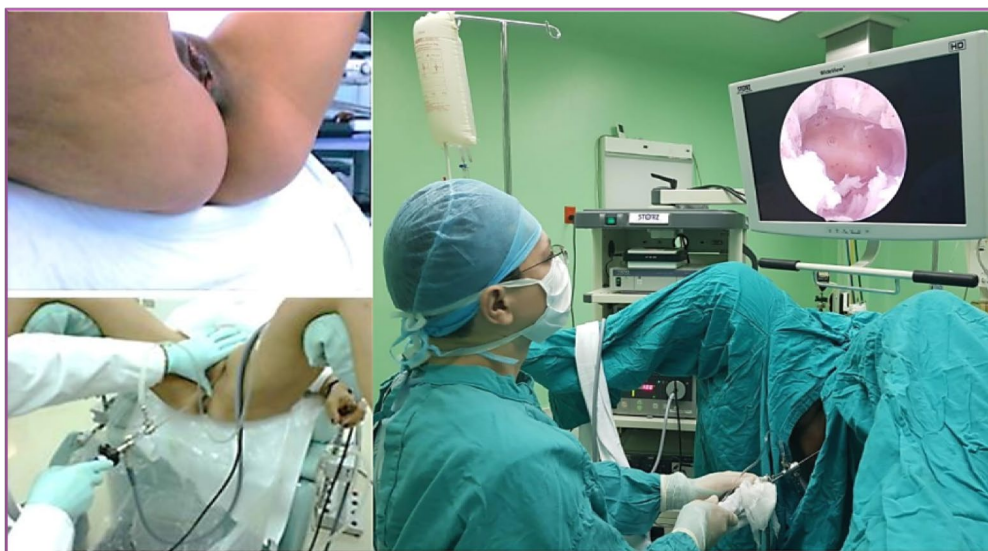


IMAGEN 2. POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE PARA LA HSC QUIRÚRGICA

### ***Principios técnicos de la histeroscopia quirúrgica***

En el quirófano, la paciente se coloca en posición de dorsolitotomía, con los muslos flexionados a 90° respecto al abdomen y las piernas separadas (ver **IMAGEN 2**).

Al momento de utilizar resectoscopios durante las histeroscopias terapéuticas, se requiere una dilatación mediante bujías de Hegar previa (idealmente bujías de medio punto hasta alcanzar la bujía N° 9). Se tomará

el labio posterior del cérvix uterino con una pinza de Pozzi, lo que permite traccionar y rectificar la posición uterina, para poder realizar la dilatación progresiva del cuello.

### **Anestesia**

Se recomienda la anestesia locorregional (peridural o raquídea), sobre todo en resectoscopia con instrumentos monopolares, por el uso de medios expansores sin electrolitos, teniendo mayor riesgo de síndrome de sobrecarga hídrica (SSH). En este tipo de anestesia la paciente se mantiene consciente y precozmente manifiesta dificultad respiratoria, presión torácica, tos, confusión, visión borrosa, y de esta forma ayuda al diagnóstico temprano de sobrecarga hídrica, ya que se presenta antes de que la hiponatremia dilucional pueda causar daño.<sup>(11)</sup>

El uso de glicina genera más riesgo, ya que por acción de los estrógenos el hígado la metaboliza a amonio y genera su exceso. De esta forma se presentan dos riesgos potenciales sistémicos: sobrecarga hídrica y exceso de amonio. El riesgo de SSH se reduce considerablemente con el control obligado que se debe llevar del balance de líquidos usados y recuperados junto a la ayuda del estado de conciencia de la paciente, para alertarnos de cualquier síntoma temprano que obligue a suspender el procedimiento o a continuar si no hay otros criterios de alerta cardiovasculares, como bradicardia e hipertensión, que son las variables iniciales del SSH.<sup>(12)</sup>

### **Complicaciones de la histeroscopia**

Alrededor de la mitad de las complicaciones se relacionan con la dilatación del cuello y la entrada en el útero, como las perforaciones o génesis de falsas vías de ingreso. Las tasas más elevadas de este tipo de complicaciones se observan para el tratamiento de las sinequias, las septoplastias, las miomectomías y las endometrectomías.

Las complicaciones inmediatas son, esencialmente, el síndrome de RTUP (intoxicación acuosa con hiponatremia grave), las perforaciones y las hemorragias.

## Tratamiento quirúrgico de la patología uterina por HSC

### Tratamiento de las sinequias

El origen de las sinequias suele deberse a una sumatoria de factores favorecedores (útero grávido, infección, retención trofoblástica) y de una agresión iatrogénica del endometrio de tipo raspado, cesárea, miomectomía o agresión química.<sup>(13)</sup> Las sinequias se detectan en la mayoría de los casos durante un estudio de infertilidad y por alteraciones menstruales como la hipomenorrea o la amenorrea que se producen después de una agresión iatrogénica previa.

Existen distintas clasificaciones para las sinequias uterinas. La más utilizada por su practicidad es la Clasificación de Charles March que divide a las sinequias uterinas según el compromiso de la cavidad uterina en: *leves*, *moderadas* y *severas*. Por su parte, la clasificación de la Sociedad Europea de Histeroscopia, aplicada en la evaluación de las sinequias uterinas, las divide en grados según su ubicación y severidad. A continuación, veremos un cuadro que refleja ambas clasificaciones.

CLASIFICACIÓN DE SINEQUIAS UTERINAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE HISTEROSCOPIA	CLASIFICACIÓN DE SINEQUIAS UTERINAS DE CHARLES MARCH
<p><b>I. Adherencia delgada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Fácilmente liberables con la óptica</li> <li>· Cuernos normales</li> </ul>	<p><b>Leve:</b> &lt; 25 % de la cavidad, adherencias delgadas, cuernos y ostium tubáricos sin afectación o mínimamente afectados</p>
<p><b>II. Adherencia firme única</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· No liberables con la óptica</li> <li>· Uniendo paredes de la cavidad</li> <li>· Cuernos normales</li> </ul> <p><i>IIa. Adherencias que ocluyen únicamente el OCI y cavidad uterina normal</i></p>	<p><b>Moderada:</b> 25 a 75 % de la cavidad, sin aglutinación de las paredes (solo hay sinequia). Cuernos, ostium tubáricos y fondo con oclusión parcial</p>
<p><b>III. Adherencias firmes múltiples y un cuerno ocluido</b></p> <p><i>IIIa. Cicatrización extensa y amenorrea o hipomenorrea severa</i></p> <p><i>IIIb. Combinación de III y IIIa</i></p>	<p><b>Severa:</b> &gt; 75 % de la cavidad, con aglutinación de las paredes, adherencias gruesas. Cuernos, ostium tubáricos y fondo con oclusión total.</p>
<p><b>IV. Adherencias firmes extensas con aglutinación de las paredes y ambos ostium tubáricos ocluidos</b></p>	

Para las sinequias leves a moderadas, de tipo I o II, se puede realizar la lisis mediante la introducción de tijeras con set de Betocchi (ver **IMAGEN 3**).

En las sinequias severas o de tipos III y IV, es preferible realizar la histeroscopia bajo control ecográfico. Se evita progresar agresivamente, tanto en el fondo como lateral, para evitar el riesgo de perforación.<sup>(14)</sup> Se ha reportado una tasa de gestaciones luego de los 2 años del 50 % y una restitución de la cavidad uterina del 64-93 %, con una mejora del volumen de las menstruaciones en el 63-100 % de los casos.<sup>(15)</sup>



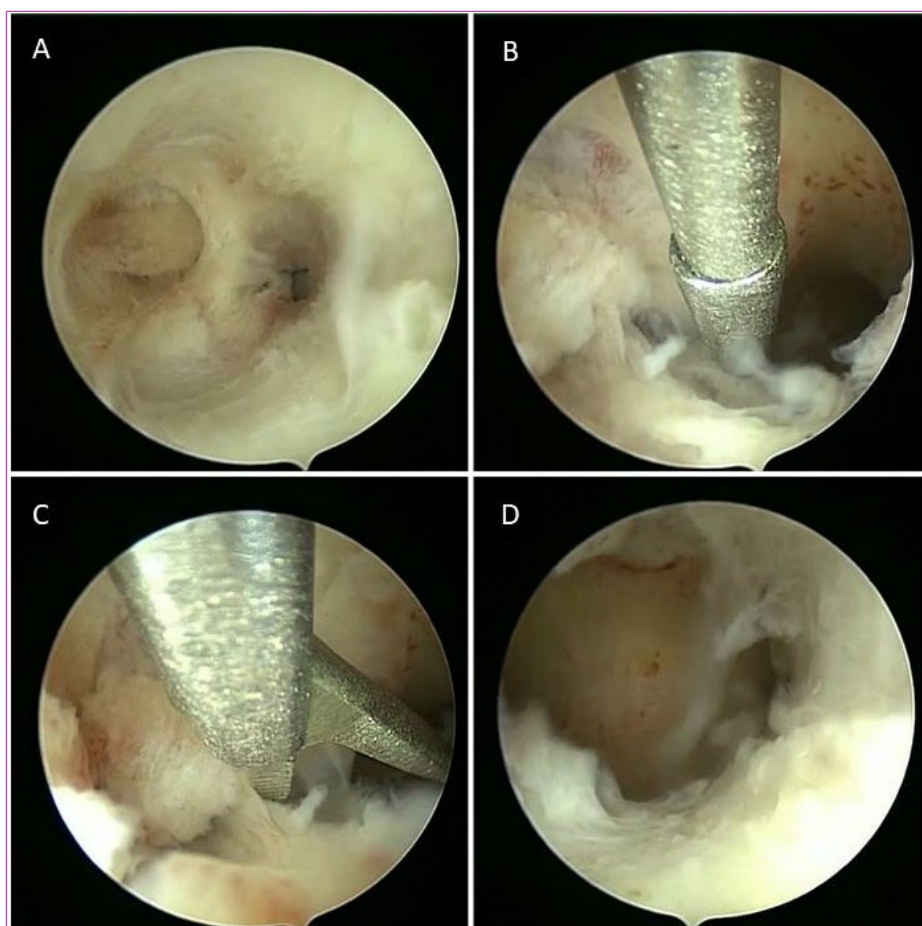


IMAGEN 3. RESECCIÓN DE SINEQUIA TIPO II CON TIJERA HISTEROSCÓPICA. (A: IMAGEN DE SINEQUIA TIPO II; B Y C: MANIOBRA DE LISIS MEDIANTE UTILIZACIÓN DE TIJERA; D: LIBERACIÓN DE SINEQUIA CON AMPLIACIÓN DE LA CAVIDAD UTERINA)

### Tratamiento de los pólipos

Aunque pueden encontrarse como un hallazgo incidental, los pólipos endometriales a menudo se asocian con síntomas clínicos como sangrado vaginal anormal e infertilidad.<sup>(16)</sup>

Los pólipos endometriales pueden aparecer como crecimientos únicos o múltiples, sésiles o pedunculados, y de dimensiones y color variables según el grado de vascularización. Los pólipos endometriales varían ampliamente y oscilan entre el 7,8 % y el 34,9 %, dependiendo de la definición de un pólipo, método de diagnóstico utilizado, población estudiada y parecen aumentar con la edad.<sup>(17, 18)</sup>



## Clasificación

Desde el punto de vista histológico, se pueden distinguir los siguientes tipos de pólipos endometriales:

- **Pólipos hiperplásicos.** Surgidos de la capa endometrial basal. Son el resultado del estímulo estrogénico no compensado por el efecto de la progesterona. Pueden estar asociados con hiperplasia endometrial difusa y además tener áreas atípicas localizadas, particularmente en la edad postmenopáusia.
- **Pólipos atróficos.** Típicos de la edad postmenopáusia, son generalmente alteraciones regresivas de pólipos funcionales o hiperplásicos.
- **Pólipos funcionales.** Son alteraciones glandulares similares a las del endometrio circundante, ya que responden a los estímulos hormonales del ciclo menstrual.
- **Pólipos adenomiosomatosos.** Se caracterizan por cantidades variables de células musculares lisas y tejido fibroso.
- **Pseudopólipos.** Pequeñas lesiones sésiles cuya estructura es idéntica al endometrio circundante; se detectan solo en la fase secretora del ciclo menstrual, y luego desaparecen con el flujo menstrual.

El examen histeroscópico de los pólipos endometriales debe incluir una evaluación de los siguientes parámetros para la toma de conducta quirúrgica:

- Número
- Tamaño
- Ubicación y relación con los ostiums tubáricos

- Textura: generalmente, los pólipos son blandos, pero algunas formas pueden ser duras y semimiomatosas (pólipo adenomiomatoso)
- Características de la base de implantación: sésil o pedunculada
- Recubrimiento de la mucosa. Evaluar superficie regular o irregular, ver existencia de áreas de inflamación y/o necrosis. Las neoplasias se presentan con anormalidades arquitectónicas de la glándula
- Vascularización superficial: una vascularización superficial marcada y tortuosa puede ser sugestiva de cambios atípicos en el pólipo endometrial
- Coexistencia de patologías adicionales (miomas, adenomiosis, anomalías müllerianas, etc.)

A grandes rasgos, en la toma de conducta se deberá evaluar: la experiencia del cirujano, las dimensiones del pólipo (> 2 cm), y el sitio anatómico (en la región fúndica y/o cornual) dado que estos representan factores importantes que limitan la viabilidad de un tratamiento ambulatorio. La presencia de endometrio engrosado, de hecho, reduce la posibilidad de una completa extirpación de la lesión en un solo acto quirúrgico.

A continuación, se ilustran distintas técnicas histeroscópicas en el tratamiento de los pólipos endometriales (ver **IMAGEN 4** y **5**).

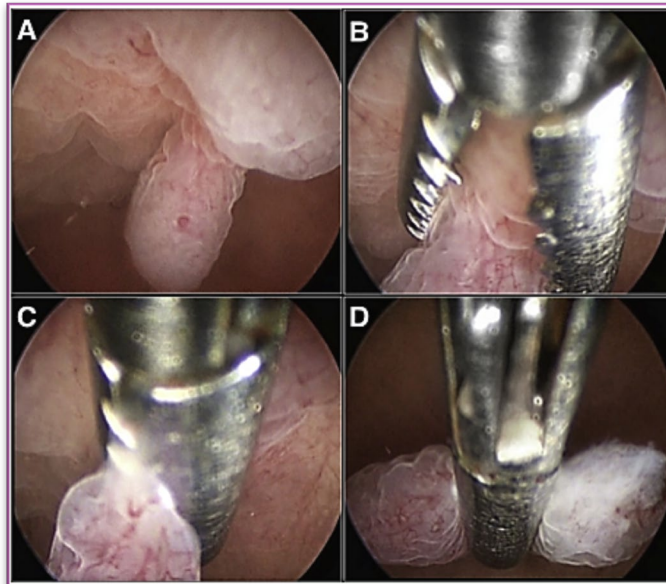


IMAGEN 4. EXTRACCIÓN CON SET DE BETTOCCHI

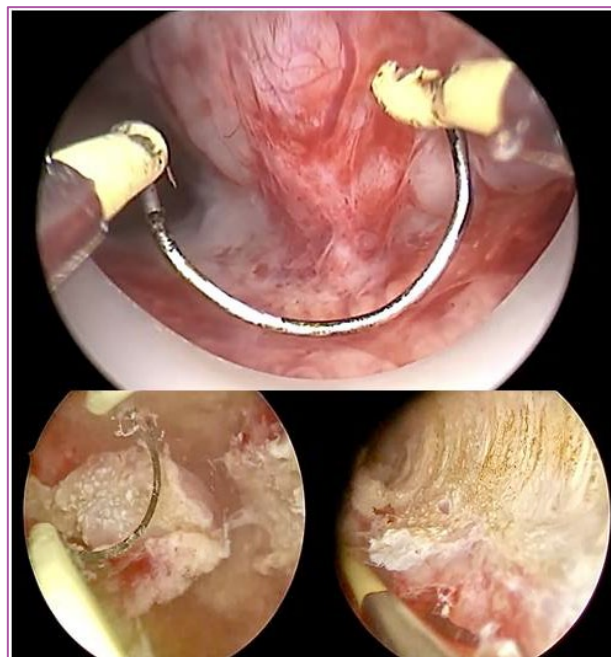


IMAGEN 5. EXTRACCIÓN CON RESECTOSCOPIA

### Tratamiento de los miomas

El mioma es el tumor benigno más frecuente en mujeres en edad fértil; en el 80 % de los casos de manifiesta por menorragias o menometrorragias, relacionadas con la presencia de un mioma en la cavidad uterina. Los miomas submucosos o mioma tipo 0, 1 o 2 de la nueva

clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>(19)</sup> requieren un tratamiento histeroscópico (FIGURA 2).

Los miomas de tipos 0 y 1 son fáciles de resear, los de tipo 2 requieren una experiencia más amplia, porque el diámetro mayor está situado en el miometrio y debe poder researse en su totalidad para obtener un resultado eficaz, tanto en lo referente a la supresión de las hemorragias uterinas como sobre el mantenimiento de la fertilidad.

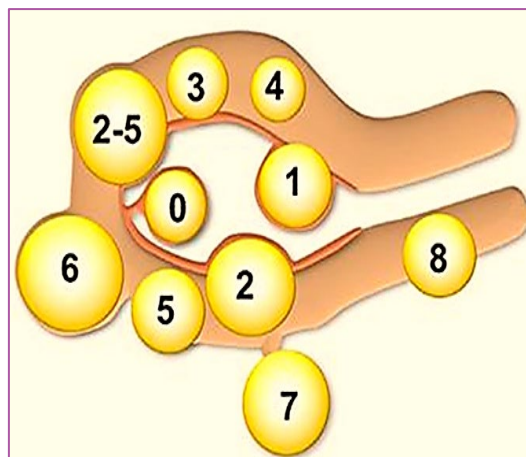


FIGURA 2. NUEVA CLASIFICACIÓN DE FIGO PARA MIOMAS

#### NUEVA CLASIFICACIÓN FIGO

Submucoso	0	Pediculado intracavitario
	1	< 50% intramural
	2	> 50% intramural
Intramural o Intersticial	3	Intramural en contacto con el endometrio
	4	Intramural
Subseroso	5	Subseroso = o > 50 % intramural

	6	Subseroso < 50 % intramural
	7	Subseroso pediculado
Otros	8	Ligamento redondo/ligamento ancho/cervical/etc.
Híbridos	2-5	En relación con el endometrio y por otra parte con la serosa

### Técnicas de miomectomía histeroscópica

Existen diferentes técnicas para realizar una miomectomía histeroscópica. La elección dependerá principalmente del tipo de mioma, su tamaño y localización, el material que se tenga disponible para el procedimiento y la experiencia del histeroscopista.

El cuadro que vemos a continuación resume las técnicas disponibles:

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	APLICACIÓN
Técnica de fragmentación (descrita por BETOCCHI)	Hemipartición del mioma, y posterior incisión de cada una de estas mitades en varios fragmentos hasta alcanzar la base	Miomas G0 En miomas G1 y G2 para miomectomía parcial
Técnica de <i>slicing</i>	Realiza lonjas de tejido miomatoso progresivamente con el resectoscopio	Miomas G0, G1 y G2. Puede realizarse en histeroscopia quirúrgica o ambulatoria con mini-resectoscopio
Técnica OPPIuM (descrito por BETOCCHI)	Incisión con electrodo bipolar, alrededor del mioma, liberación de la mucosa y la pseudocápsula. En un segundo tiempo, se realiza la resección completa del mioma mediante resectoscopia	Miomas G1 o G2 en dos tiempos con resectoscopio

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	APLICACIÓN
Técnica del asa fría (descrita por MASSON)	Realiza miomectomía en secuencia: 1º: Miomectomía del componente intracavitario hasta la capsula 2º: Enucleación del mioma con asa fría 3º: Resección completa del mioma cuando está en la cavidad	Miomas G1 o G2
Morcelación uterina	Consiste en realizar la miomectomía con ayuda de un morcelador. La escisión del mioma se realiza por corte mecánico de rotación y oscilación	Miomas G1 o G2
Vaporización con láser de diodo	Dos técnicas: - Miomectomía con vaporización selectiva del mioma en uno o dos tiempos - Modificación de la técnica OPPluM, realizada con láser	Miomas Útil en miomectomía ambulatoria
Enucleación <i>in toto</i>	Incisión en la mucosa endometrial, resección de la cápsula y liberación del mioma G1 o G2 a la cavidad uterina, para su posterior resección en el mismo procedimiento	Miomas G1 o G2
Técnica de hidromasaje	Cambios de presión dentro de la cavidad uterina, con el objetivo de estimular la contracción miometrial y conseguir la migración del mioma a la cavidad uterina para su posterior resección	Miomas G1 o G2

No existe un límite real de tamaño para proponer una resección del mioma y esto suele depender de la experiencia del cirujano. Sin embargo, dicho límite suele fijarse entre 35 y 50 mm.

## Consideraciones sobre las técnicas de histeroscopia

La histeroscopia, tanto diagnóstica como quirúrgica, se ha extendido a todos los ámbitos en los que el objetivo será el tratamiento de las patologías uterinas mediante la utilización de un método mínimamente invasivo y, asimismo, permitir en pacientes con deseo de fertilidad, conservar una cavidad uterina apta para la reproducción.

El perfeccionamiento en la histeroscopia ha contribuido al desarrollo de técnicas que permiten la cirugía ambulatoria y la disminución de las comorbilidades asociadas a procedimientos quirúrgicos de mayor envergadura, punto de importancia en pacientes arias.

### Laparoscopia

La cirugía laparoscópica ha determinado un hito en la historia de la cirugía ginecológica. Esta técnica quirúrgica se basa en el concepto de la cirugía de mínima invasión, caracterizada por la disminución de los traumatismos de la pared abdominal, con la consiguiente reducción del dolor postoperatorio inmediato, estadía hospitalaria y periodos de convalecencia postoperatoria.

Asimismo, la cirugía laparoscópica ofrece un gran beneficio determinado por la mejoría en la definición de la imagen de la anatomía pélvica, proporcionada por la visión a través de ópticas, que facilitan el acceso a espacios y fascias de la pelvis, permitiendo intervenciones más amplias con una visibilidad inigualable.

Al momento de determinar la elección de la vía de acceso en ginecología, habitualmente los cirujanos ginecológicos orientan esta decisión basándose en la experiencia y entrenamiento quirúrgico. Este último punto es particularmente importante porque para poder realizar la

cirugía laparoscópica se necesita de una curva de entrenamiento amplia, adecuada y sólida.

Existen distintas formas de adquirir formación y pericia en cirugía laparoscópica en ginecología, y es frecuente la realización de prácticas con simuladores y/o modelos clínicos similares al cuerpo humano (ejemplo: cerdos o cadáveres). En una segunda etapa, el cirujano en formación suele integrarse a equipos con base consolidada en la modalidad y aplicará en forma directa los conocimientos en el paciente con el respaldo de profesionales jerarquizados en el tema. Debe hacerse foco en que se trata de un tipo de cirugía que demanda técnica, conocimiento y habilidad.

### ***Requisitos básicos para la cirugía laparoscópica en ginecología***

La base de cualquier cirugía laparoscópica ginecológica será: un quirófano, la administración de anestesia general y la instrumentación de la vía aérea del paciente mediante intubación. La interacción de cada uno de estos puntos es crucial para el correcto desempeño del acto quirúrgico (ver CUADRO 2).



CUADRO 2

Posición del paciente	<ul style="list-style-type: none"><li>- Decúbito supino con las piernas semiflexionadas en abducción (lo que facilita el acceso vaginal)</li><li>- Borde glúteo sobresaliendo de la mesa quirúrgica para permitir la correcta movilización uterina</li><li>- Brazos a los lados del cuerpo, para evitar el riesgo de lesión del plexo braquial</li><li>- Posición de Trendelenburg: se realiza posteriormente a la insuflación del neumoperitoneo y de la introducción del primer trocar</li></ul>
Sondeo vesical	Evacuación vesical simple, salvo si se prevé una intervención prolongada, en caso de técnicas uroginecológicas y de riesgo urinario quirúrgico, donde es necesario un drenaje continuo
Preparación intestinal	El objetivo consiste en permitir un rechazo adecuado de las asas intestinales para facilitar la exposición y visualización de la pelvis
Preparación del material laparoscópico	Antes de comenzar la intervención, es obligatorio haber verificado y colocado el instrumental
Ubicación y número de cirujanos	Los cirujanos se colocan de tal modo que se facilite el trabajo a dos manos de forma ergonómica (FIGURA 3)



FIGURA 3. UBICACIÓN DEL EQUIPO QUIRÚRGICO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA GINECOLÓGICA. 1: ANESTESISTA; 2: CIRUJANO PRINCIPAL; 3: PRIMER AYUDANTE; 4: SEGUNDO AYUDANTE; 5: INSTRUMENTISTA; 6: COLUMNA DE VÍDEO

Para la creación del neumoperitoneo se pueden utilizar dos técnicas:

- La **técnica cerrada**, que genera el neumoperitoneo a través de la aguja de Verres habitualmente transumbilical.
- La **técnica abierta**, o técnica de Hasson, en la cual se inciden los diferentes planos de la pared abdominal (la piel, tejido subcutáneo, fascia y peritoneo) con bisturí y tijeras para posteriormente colocar el trocar umbilical.<sup>(20)</sup>

En caso de que la paciente presente antecedente de cirugías abdominales previas, obesidad, hernia umbilical, grandes masas abdominales y/o en embarazo al momento de la indicación quirúrgica, se puede acceder al abdomen para la creación del neumoperitoneo a través del punto de Palmer (ver **IMAGEN 6**) que se encuentra 2 cm debajo del

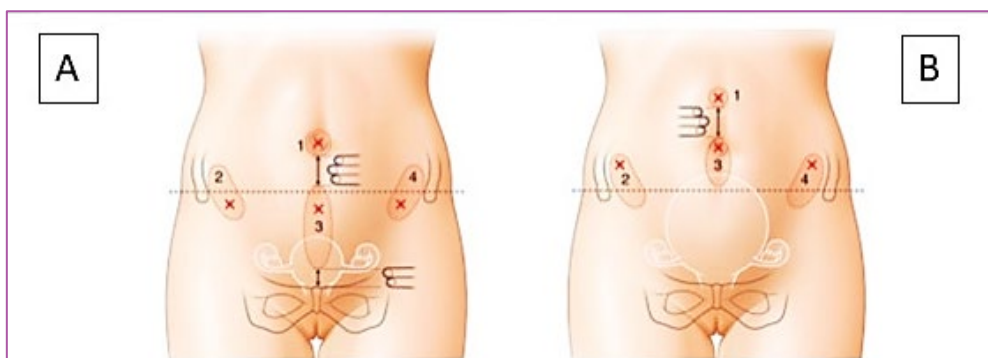
margen costal izquierdo en la línea medio clavicular. En general, este sitio constituye un área segura y libre de adherencias.



IMAGEN 6. PUNTO DE PALMER

### ***Colocación de los trócares para los instrumentos***

Estos trocares de trabajo deben colocarse siempre bajo control visual, laterales a los vasos epigástricos, que deben identificarse previamente. El punto lateral ideal se sitúa 2-3 cm medial a las espinas ilíacas anterosuperiores, lateral al borde lateral de los músculos rectos del abdomen (evitando lesionar vasos epigástricos). Después de colocar el laparoscopio y los trócares, la presión intraperitoneal se reduce a 12 mmHg.



ESQUEMA DE POSICIONAMIENTO DE TROCARES EN LAPAROSCOPIA GINECOLÓGICA. FIGURA A: TROCAR DE 10 MM (1) AL NIVEL UMBILICAL PARA LA ÓPTICA; TROCAR DE 5 MM (2 Y 4) EN LAS DOS FOSAS ILÍACAS DERECHA E IZQUIERDA; TROCAR DE 5-10 MM AL NIVEL SUPRAPÚBICO (3). EN CASO DE MASAS DE GRAN VOLUMEN, LOS TROCARES SE DESPLAZAN HACIA CEFÁLICO, COMO SE APRECIA EN LA FIGURA B

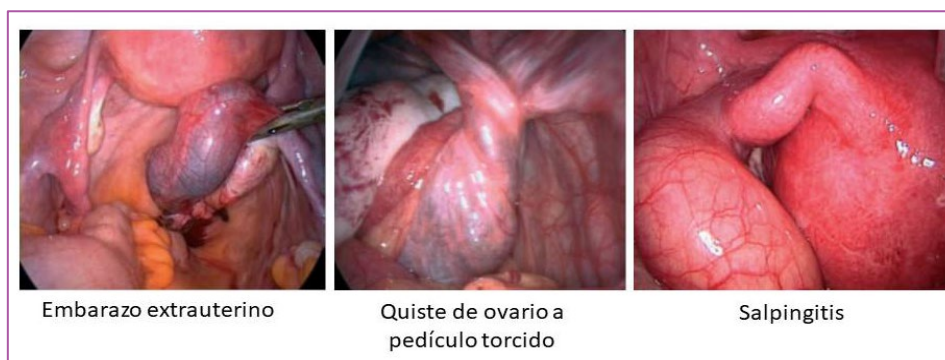
## Campos de acción de la cirugía laparoscópica en ginecología

### *Urgencia ginecológica*

Las laparoscopías exploratorias suponen el 30 % de las intervenciones laparoscópicas en ginecología. En el caso de la prevalencia de patología, por orden de frecuencia se encuentran:<sup>(21)</sup>

- el tratamiento de los quistes ováricos complicados por rotura o torsión (20-30 %)
- el tratamiento de los embarazos extrauterinos (10 %)
- el tratamiento de las infecciones del tracto genital alto (5 %)

En la actualidad, el tratamiento laparoscópico de la patología de urgencia ginecológica se ha impuesto como una técnica confiable y reproducible. Sumado a esto, el acceso laparoscópico presenta ventajas innegables en términos de calidad de vida para las pacientes, reduciendo las posibilidades de adherencias y el dolor postoperatorio.<sup>(22, 23)</sup> Asimismo, la laparoscopia es determinante en el pronóstico de la fertilidad de la paciente debido a la mini-invasividad.



### **Tratamiento quirúrgico de la patología ovárica**

Los tumores ováricos son un hallazgo frecuente en la práctica ginecológica, y esto se ha visto favorecido por la utilización de la ecografía como método diagnóstico. Aproximadamente el 80 % de los tumores de ovarios son de carácter benigno y aparecen en mujeres jóvenes. Este último punto cobra gran importancia debido a la preservación de la función ovárica y a los deseos de fertilidad futura para la toma de decisiones.<sup>(24)</sup>

Antes de indicar una cirugía laparoscópica en la patología del ovario, se debe realizar una evaluación preoperatoria minuciosa para determinar viabilidad del procedimiento en base a las características que presenta el tumor. El cuadro que se presenta a continuación, detalla los principales puntos a evaluar.

---

#### EVALUACIÓN PRE-OPERATORIA DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA<sup>(25)</sup>

Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad/Paridad/Status hormonal (pre o post menopausia)</li> <li>- Antecedentes personales y/o familiares de cáncer ovárico, mamario o colorrectal (mutaciones BRCA1, BRCA2 o síndrome HNPCC [hereditary non polyposis colorectal cancer])</li> <li>- Síntomas: dolor pélvico, sangrado genital, irregularidades menstruales, distensión abdominal</li> </ul>
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exploración abdominopélvica (a través de palpación y/o</li> </ul>

---

	tacto vaginal bimanual). Se debe evaluar: tamaño de la masa, movilidad, superficie y consistencia
<b>Ecografía ginecológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio de referencia para explorar las masas anexiales</li> <li>- Vías de evaluación: suprapúbica y endovaginal</li> <li>- Útil para determinar: tamaño, características del tumor (líquido/sólido/tabiques/papilas). Evaluación de flujo doppler</li> </ul>
<b>Marcadores tumorales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Útil en masas anexiales complejas o de la paciente postmenopáusicas</li> <li>- Determinaciones más frecuentes: CA 125, CA 19.9 y el antígeno carcinoembrionario</li> <li>- El CA 125 no constituye una determinación específica, aunque en las pacientes postmenopáusicas aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de la patología maligna del ovario hallándose elevado en un 85 % de los casos (valor normal &lt; 35 U/l)</li> </ul>

---

Se reserva la solicitud de estudios de diagnóstico por imagen de mayor complejidad como la tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética a las masas anexiales que presenten sospecha de malignidad o tumores complejos (multiloculados/con papilas o excrecencias intraquísticas/contenido heterogéneo) mayores 6 cm o que por su ubicación comprometan a otros órganos.

### ***Indicaciones de laparoscopia en la patología ovárica***

- Quistes orgánicos
- Quistes funcionales con aumento del volumen o modificaciones en su morfología
- Quistes sintomáticos
- Quistes asintomáticos que persistan por más de 3 meses
- Quistes de la embarazada que persistan luego de las 15 semanas (por la frecuencia muy elevada de los quistes del cuerpo lúteo en el primer trimestre)

- Quistes en la paciente post-menopáusica
- Quistes con sospecha de malignidad

### **Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la patología ovárica**

Toda intervención por vía laparoscópica comienza por una exploración abdominopélvica completa. El diagnóstico laparoscópico tiene un excelente valor en cuanto a la predicción negativa de malignidad.<sup>(26)</sup> Asimismo, es de vital importancia la toma de muestra de citología peritoneal directa (en caso de líquido libre en cavidad) o indirecta en las formaciones sospechosas de malignidad.

La selección adecuada de los pacientes es fundamental para reducir la posibilidad de encontrar una malignidad inesperada al abordar un quiste ovárico por laparoscopia. Las tasas de malignidad inesperada oscilan entre 0,3 % y 2,5 % según las distintas series.<sup>(27, 28)</sup>

#### **Quistectomía**

La técnica de referencia es la *quistectomía intraperitoneal*. La quistectomía puede realizarse a quiste cerrado, tras una incisión antimesial con tijeras (**IMAGEN 7**), o a quiste abierto, después de punzarlo y aspirar, lavarlo mediante un trocar de 5 mm y ensanchar el orificio de punción. La extracción de la cápsula del quiste se realiza por tracción divergente o *stripping* (**IMAGEN 8**).



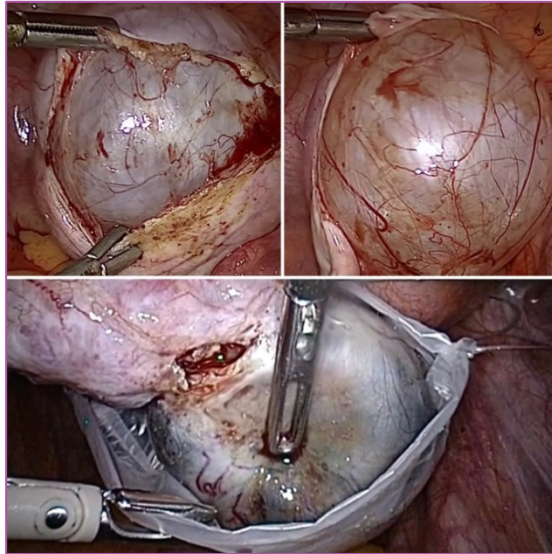


IMAGEN 7. QUISTECTOMÍA Y EXTRACCIÓN EN BOLSA

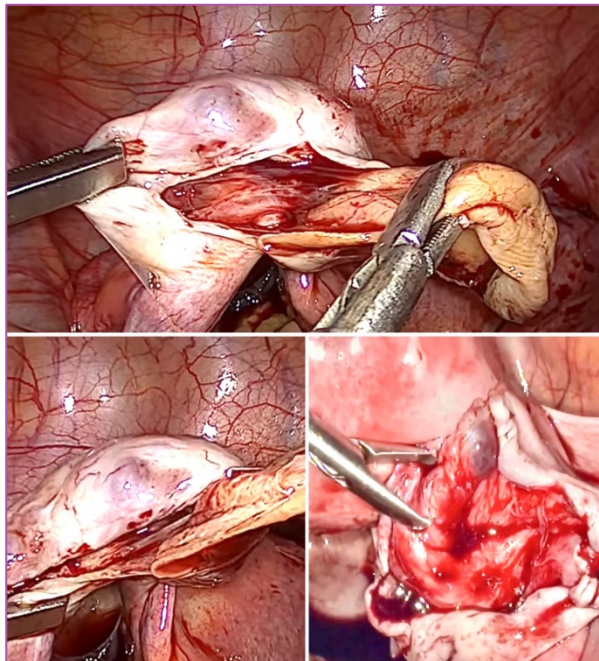


IMAGEN 8. STRIPPING OVÁRICO

El quiste contenido en la bolsa colectora (*endobag*) puede extraerse mediante la ampliación de algunos de los puertos laterales, a través de un trocar suprapúbico de 10 mm o por una pequeña incisión suprapúbica. Si se trata de un quiste voluminoso, cabe punzarlo dentro del saco para evacuar el líquido intraquístico y facilitar la extracción. La técnica de



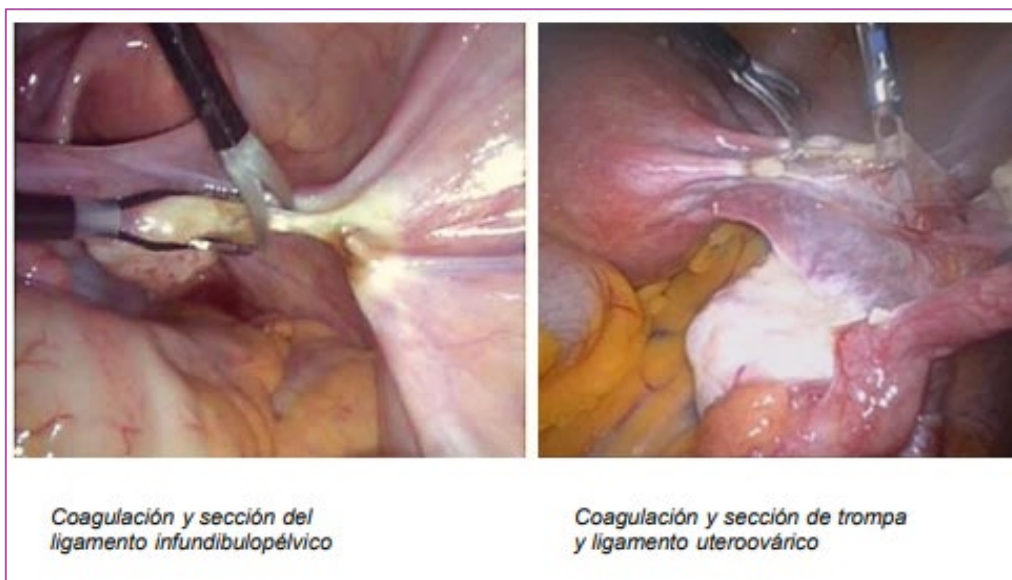
*stripping* ha demostrado ser útil al momento de conservar la mayor cantidad de parénquima ovárico. Esto no puede aplicarse a la patología ovárica relacionada con la endometriosis.<sup>(29)</sup>

### **Ooforectomía**

La ooforectomía total se reserva en casos de patología del ovario que comprometa la totalidad del parénquima (como en el caso de endometriosis ovárica) y en las pacientes postmenopaúsicas. Durante el procedimiento quirúrgico se realiza la coagulación y la sección de los ligamentos infundibulopélvicos (arterias ováricas medial y lateral) y, posteriormente, la resección ovárica. Otra opción quirúrgica es la ooforectomía parcial en la cual se realiza resección cuneiforme del tejido ovárico. La hemostasia del lecho quirúrgico se consigue mediante coagulación con pinza bipolar.

### **Anexectomía**

Se incide el peritoneo desde el ligamento redondo hasta el ligamento infundibulopélvico; previamente, se habrá puesto el anexo en tracción hacia medial (separando el pedículo del recorrido ureteral). Después de haber identificado el uréter se coagula el ligamento infundibulopélvico con la pinza bipolar y se secciona. Se abre la hoja peritoneal subyacente al ovario. La trompa y el ligamento utero-ovárico se coagulan y se seccionan próxima al útero (ver **IMAGEN 12**). La pieza se extrae dentro de la bolsa como se ha detallado previamente. Si la pieza fuera voluminosa se puede realizar una pequeña incisión suprapúbica. Una vez finalizado el procedimiento, se procede al cierre de la pared en los puertos de acceso laparoscópicos.<sup>(30)</sup>



## Tratamiento quirúrgico de la patología uterina

La patología uterina no es ajena a las ventajas de la cirugía laparoscópica y por dicho motivo son cada vez más frecuentes los procedimientos laparoscópicos para su resolución. Dentro de las cirugías laparoscópicas de mayor frecuencia podemos destacar a la miomectomía y a la histerectomía videolaparoscópicas.

### Miomectomía laparoscópica

El mioma uterino es el tumor benigno más frecuente en las mujeres en edad fértil. Su frecuencia en la mujer en edad fértil se reporta en un 20-25 % mientras que en las mayores de 40 años el número asciende a cifras que alcanzan el 40 %.<sup>(31)</sup> Su sintomatología es variable presentándose menorragias, dolor pélvico, infertilidad, síndrome anémico, entre otros. Sólo los miomas sintomáticos deben recibir tratamiento.

La factibilidad de realizar una miomectomía laparoscópica depende del tamaño, del número y de la localización de los mismos. El escenario ideal se plantea cuando el mioma es único o en número limitado de 2 o 3, tipos

3 a 7 en la clasificación de la FIGO y con un tamaño que no supere los 9 cm.<sup>(32)</sup>

Cualquier variante en los puntos mencionados previamente, como así también la asociación a adenomiosis e inexperiencia del cirujano, podrían aumentar la probabilidad de conversión en laparotomía.<sup>(33)</sup>

La técnica quirúrgica consta de cuatro etapas principales: la histerotomía (incisión de la capsula), identificación del mioma, la enucleación, la sutura de la losange y la extracción del mioma. En la **IMAGEN 10** se visualiza la secuencia de pasos de la miomectomía laparoscópica previamente enunciado.

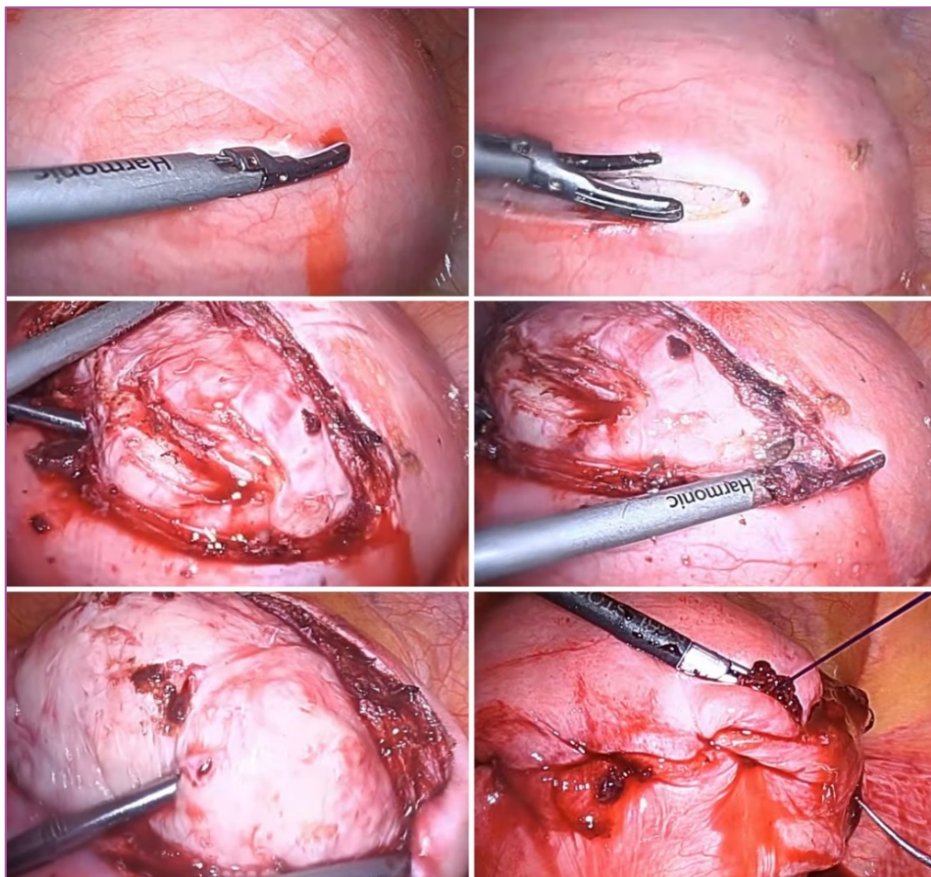


IMAGEN 10. SECUENCIA DE LA MIOMECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

Es importante destacar que la extracción de los miomas puede realizarse a través de tres formas:

- Extracción completa de la pieza a través de la ampliación del puerto accesorio.
- Morcelación de la pieza (la cual debe realizarse preferentemente una morcelación contenida —en bolsa— para evitar implantes del tejido extraído y su diseminación, importante en caso de ser una variante sarcomatosa)
- Extracción de la pieza mediante colpotomía posterior (esta técnica es la menos aconsejada por atrasar los tiempos quirúrgicos)

La miomectomía laparoscópica presenta ventajas en cuanto a la pérdida de sangre, el dolor postoperatorio, el período de recuperación y la disminución del riesgo de adherencias. Existe un riesgo de ruptura uterina secundaria, pero es escaso y depende de la calidad de la sutura quirúrgica utilizada.

### **Histerectomía total laparoscópica**

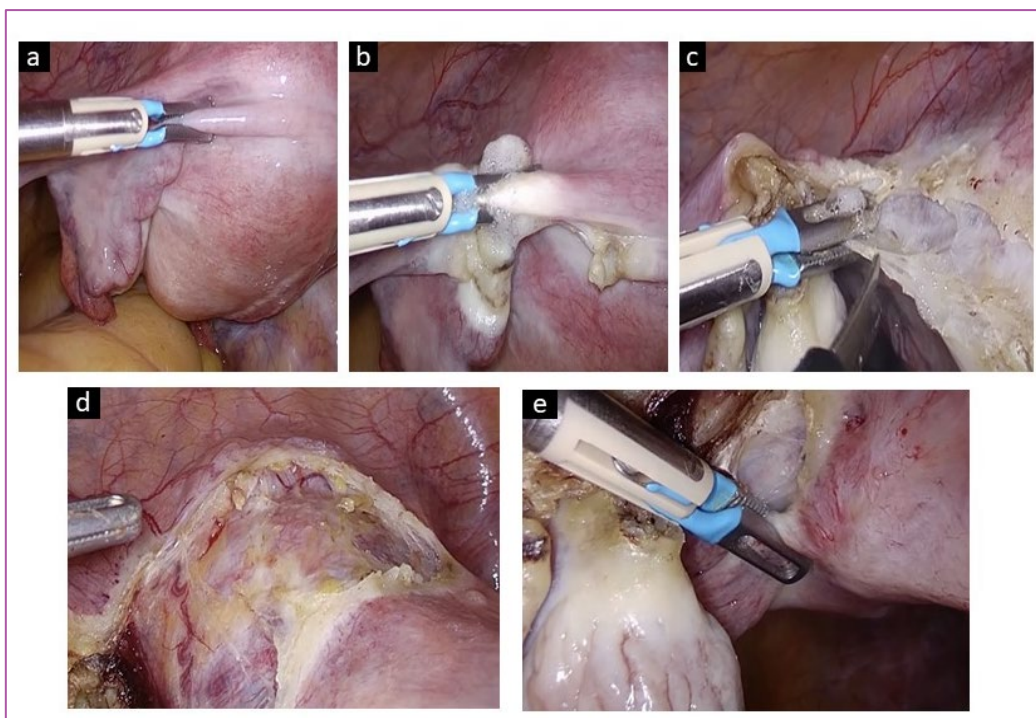
La histerectomía es una de las intervenciones quirúrgicas que con más frecuencia se realizan en el mundo. Constituye la tercera operación más frecuente de cirugía mayor electiva y el segundo procedimiento quirúrgico que más se realiza en mujeres en edad reproductiva.<sup>(34)</sup> En el año 1989, **REICH** reportó por primera vez la histerectomía laparoscópica.<sup>(35)</sup>

La histerectomía laparoscópica presenta ventajas en relación a la histerectomía abdominal principalmente por la magnificación de la visión de la anatomía pélvica que proporciona un mejor acceso a los vasos uterinos, la vagina y el recto.<sup>(36)</sup> Asimismo, las pacientes que son sometidas a histerectomías vía laparoscópica presentan mejores resultados estéticos,

menor estadía hospitalaria, rápida reincorporación a las actividades normales y reducción del dolor posoperatorio.<sup>(37, 38, 39)</sup>

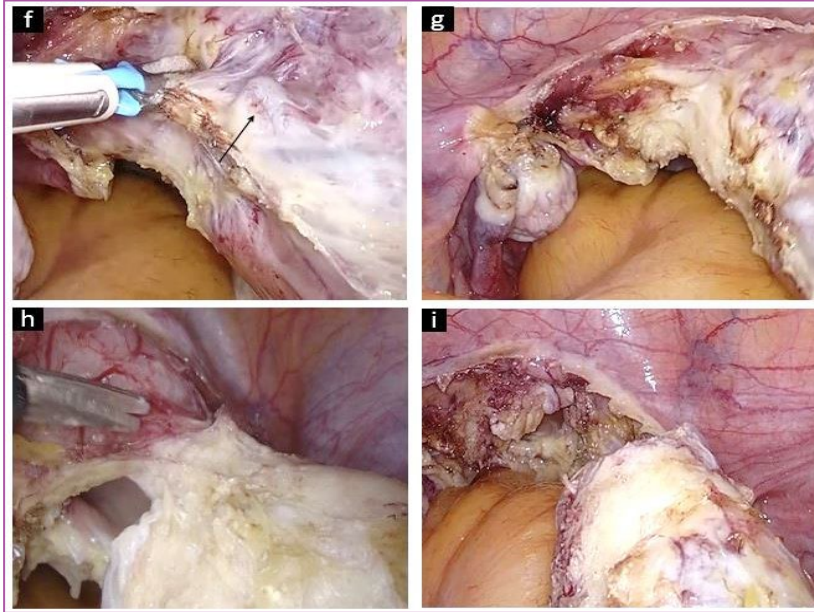
La histerectomía total laparoscópica (HTL) reproduce los pasos de la vía laparotómica, en los que se incluyen:

- Ligadura de todos los pedículos vasculares
- Ligadura de vasos uterinos y la liberación del útero
- Apertura vaginal y el cierre de la cúpula vaginal



IMÁGENES A, B Y C REPRESENTAN LA TOMA, COAGULACIÓN (ENERGÍA BIPOLAR) Y CORTE DE TROMPA Y LIGAMENTO UTEROOVÁRICO. IMAGEN D DEMUESTRA EL DESCENSO DE LA PLICA VESICOUTERINA. IMAGEN E: SECCIÓN DE LIGAMENTO UTEROSACRO





IMÁGENES F Y G REPRESENTAN LA TOMA, COAGULACIÓN (ENERGÍA BIPOLAR) Y CORTE DE ARTERIA UTERINA (FLECHA NEGRA EN IMAGEN F). IMAGEN H: APERTURA DE FASCIA ENDOPÉLVICA Y VAGINA. IMAGEN I: COLPOTOMÍA PREVIA COAGULACIÓN CON ENERGÍA BIPOLAR

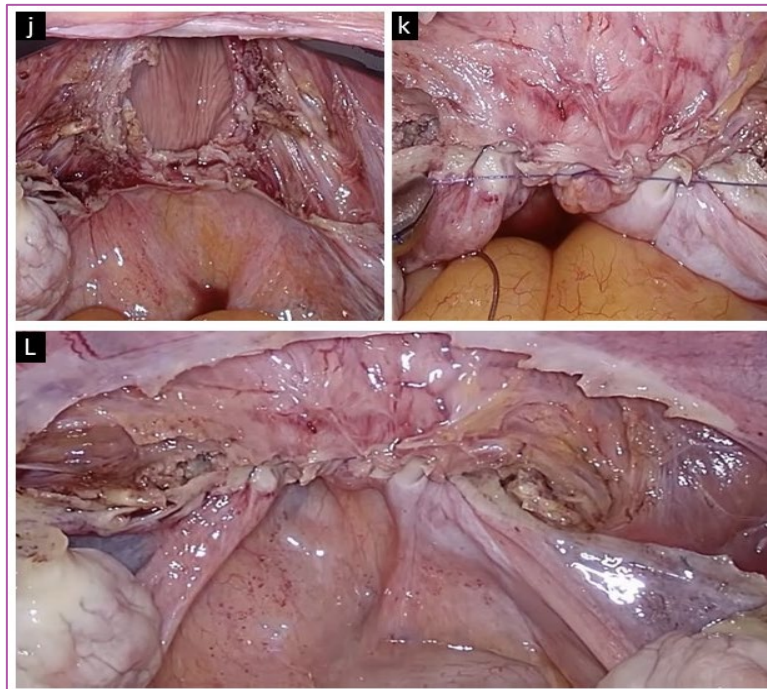


IMAGEN J: APERTURA VAGINAL. IMAGEN K Y L: COLPORRAFIA CON SUTURA CONTINUA

## Complicaciones de la laparoscopia ginecológica

### Lesiones intraoperatorias<sup>(40, 41)</sup>

**Insuflación extraperitoneal de CO<sub>2</sub>:** la introducción defectuosa de la aguja de Veress puede ocasionar la distensión gaseosa del espacio subcutáneo, preperitoneal o a nivel de epiplón, lo que provoca un enfisema que dificulta la colocación de los trócares y la visión posterior. Es la complicación más frecuente. En casos aislados un aumento de presión de CO<sub>2</sub> en la sangre de la paciente puede obligar a maniobras de hiperventilación mecánica por parte del anestesista.

### Lesiones al introducir los trócares

**Lesiones vasculares:** la punción de grandes vasos abdominales (aorta, cava, mesentérica inferior) al introducir el primer trocar transumbilical no es superior al 0,3-0,9 %. Son más probables en los casos de pacientes muy delgadas o niñas. Resulta imprescindible una buena distensión abdominal con el fin de aumentar esta distancia. Debe introducirse el trocar en posición horizontal (en posición de Trendelenburg se acerca la aorta al ombligo) y levantando más la pared abdominal cuanto más delgada sea la paciente. Los trócares accesorios colocados lateralmente pasan cerca de los grandes vasos iliacos, pero al colocarlos con visión intra-abdominal el riesgo disminuye. No obstante, las lesiones vasculares más frecuentes son las de los vasos epigástricos inferiores que pueden coincidir con la colocación de los trócares. La transiluminación de la pared abdominal, salvo en grandes obesas, permite evitar los vasos epigástricos tanto superficiales como inferiores, pero para ello hay que oscurecer el quirófano y aplicar la óptica iluminada en la zona a incidir.

**Lesiones intestinales:** es una de las complicaciones más serias, porque puede no ser diagnosticada en el quirófano, lo que incrementa el riesgo de peritonitis fecal y muerte.

**Lesiones de intestino grueso:** complicación rara (0,1 %) y si se produce afecta sobre todo al colon descendente. Un neumoperitoneo insuficiente y la existencia de adherencias que lo desplazan a la línea media favorecen su lesión. El olor fétido es el primer síntoma y la visualización de la luz intestinal es concluyente. Si el diagnóstico no es inmediato, la clínica se instaaura a los pocos días con un cuadro de dolor abdominal y contractura de abdomen.

**Lesiones de intestino delgado:** sus causas son las mismas mencionadas al referirse al intestino grueso, pero su frecuencia es mayor (0,16 a 0,18 % de las laparoscopías). Las lesiones pueden ser sólo de la serosa, afectar parcialmente a la muscular, perforar la pared o provocar una perforación doble.

**Lesiones vesicales:** si se advierte una punción vesical, se debe realizar una sutura inmediata de la brecha y la colocación de una sonda permanente, como mínimo 21 días, bajo protección antibiótica. Si la lesión pasa inadvertida y se observa en el posoperatorio (como oliguria o anuria, hematuria, ascitis) una nueva exploración laparoscópica permitirá visualizar el orificio vesical en comunicación con el peritoneo y su sutura. Si la lesión es extraperitoneal, la orina ocupa el espacio de Retzius y la oliguria es menor, pues el urinoma es de lenta evolución.

Con los métodos y detalles técnicos para evitar y minimizar el riesgo de lesiones propias del proceder laparoscópico (trócares y neumoperitoneo), estas lesiones no deben producirse, pues disminuyen a medida que aumenta la experiencia del cirujano y el equipo quirúrgico. Lo más importante después de lesionar una estructura es su diagnóstico y



tratamiento oportuno en el mismo acto quirúrgico, pues ello es lo que define la evolución posoperatoria de la paciente.

### **Lesiones durante la cirugía laparoscópica**

**Lesiones vasculares:** la frecuencia oscila alrededor del 1 %. Las lesiones de las arterias y venas ilíacas pueden producirse excepcionalmente en las salpingectomías, anexectomías o hysterectomías y requieren reparación inmediata.

**Lesiones intestinales:** las lesiones intestinales durante la cirugía son poco frecuentes, las lesiones a distancia o por contacto con un bisturí eléctrico por el calor de la pinza bipolar pueden producir manifestaciones clínicas cuando salta la escara y la perforación intestinal se consuma.

**Lesiones vesicales:** durante la cirugía se puede producir lesión vesical en aquellos actos que implican su disección como la hysterectomía total sobre todo si existe cirugía previa que distorsiona los planos de despegamiento. Si la lesión es extraperitoneal y pasa inadvertida puede provocar fascitis necrotizante y septicemia fulminante.

**Lesiones uretrales:** las lesiones uretrales incrementaron en frecuencia con la llegada del abordaje laparoscópico. Los tres lugares más frecuentes son: a nivel del infundíbulo pélvico, en el cruce con la arteria uterina a nivel parametrial y en la entrada a la vejiga. Los tipos de lesiones descritas son la sección ureteral, la lesión térmica, la oclusión directa o estenosis por tracción, el acodamiento y la isquemia de un segmento ureteral.

**Lesiones rectovaginales:** ocurren al extraer la pieza quirúrgica. En las maniobras de morcelación se debe tener un estricto control visual.

## Complicaciones posoperatorias<sup>(42)</sup>

Estas complicaciones se pueden clasificar en:

- *Generales*: todas aquellas que pueden presentarse ante cualquier proceder quirúrgico.
- *Específicas*: colección intra-abdominal, de la cúpula vaginal (prolapso, dehiscencia, absceso, hematoma, granuloma, entre otras), fístula interna (fístula ureterovaginal, vesicovaginal, rectovaginal).

El índice de complicaciones aumenta en correspondencia con la complejidad técnica de las operaciones y sobre todo en úteros grandes, adherencias, y disminuye a medida que aumenta la experiencia del cirujano y con la elección adecuada de los pacientes y una técnica cuidadosa.

## Bibliografía

- (1) FERNANDEZ H, GARBIN O, GERVAISE A. *Hystéroskopie et ferti-loscopie*. Paris: Elsevier-Masson; 2013.
- (2) PROTOCOLOS SEGO. Histeroscopia diagnóstica ambulatoria. Técnica e indicaciones. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49(4):215-218.
- (3) AGOSTINI A, CROCHET P, BLANC K, ET AL. Hystéroskopie sans speculum. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(5):420-422. <<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.03.019>>
- (4) BETTOCCHI S, SELVAGGI L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997;4(2):255-258. <[https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(97\)80019-9](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(97)80019-9)>
- (5) SORIANO D, AJAJ S, CHUONG T, DEVAL B, FAUCONNIER A, DARAÏ E. Lidocaine spray and outpatient hysteroscopy: randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2000;96:661-664. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00984-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00984-4)>

- (6) COOPER NA, SMITH P, KHAN KS, CLARK TJ. A systematic review of the effect of the distension medium on pain during outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2011;95(1):264-271. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.080>>
- (7) ESTEVE M, SCHINDLER S, MACHADO SB, ET AL. The efficacy of intracervical lidocaine in outpatient hysteroscopy. *Gynaecol Endosc*. 2002;11(1):33-36. <<https://doi.org/10.1046/j.0962-1091.2002.00488.x>>
- (8) VAN KERKVOORDE TC, VEERSEMA S, TIMMERMANS A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):494-497. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.03.003>>
- (9) SHOJAI R, OHANNESSIAN A, MARUANI J, AGOSTINI A. Antibioprophylaxie et procédures endo-utérines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012;41(8):913-921. <<https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.09.021>>
- (10) AGOSTINI A, BRETTELLA F, ET AL. Risk of vasovagal syndrome during outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(2):245-247. <[https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60207-1](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60207-1)>
- (11) RUIS P, MIRANDA I. Anestesia en la Histerocopia, en: Guerra T, Xercavins J (eds.). *Avances en endoscopia ginecológica*. Barcelona; 2000; pp. 257-266.
- (12) BAGGISH MS. Distending media for panoramic hysteroscopy. In: Baggish M, Barbot J, Valle RF (eds.). *Diagnostic and Operative Hysteroscopy*. Mosby Inc.; 1999; pp. 161-170.
- (13) DEANS R, ABBOTT J. Review of intrauterine adhesions. *J Mini Invasive Gynecol*. 2010;17(5):555-569. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.04.016>>
- (14) CAPELLA-ALLOUC S, MORSAD F, ET AL. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1230-1233. <<https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1230>>
- (15) FERNANDEZ H, BENIFLA JL, FRITEL X, FALLET C. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012;41(2):H8-12. <[https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(12\)70004-2](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(12)70004-2)>
- (16) SALIM S, WON H, NESBITT-HAWES E, ET AL. Diagnosis and management of endometrial polyps: critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-581. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.05.018>>
- (17) HAIMOV-KOCHMAN R, DERI-HASID R, HAMANI Y, ET AL. The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated? *Fertil Steril*. 2009;92(2):828.e11e2. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.054>>

- (18) DREISLER E, STAMPE SORENSEN S, IBSEN PH, ET AL. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):102-108. <<https://doi.org/10.1002/uog.6259>>
- (19) MUNRO MG, CRITCHLEY HO, BRODER MS, FRASER IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>>
- (20) COPELAND C, WING R, HULKA JF. Direct trocar insertion at laparoscopy: an evaluation. *Obstet Gynaecol.* 1983;62(5):655-659.
- (21) PIERRE F. Validation de la coelochirurgie en gynécologie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000;29(3):248-250.
- (22) LUNDORFF P, THORBURN J, HÄHLIN M, KALLFELT B, LINDBLÖM B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy: a randomized trial vs laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(4-5):343-348. <<https://doi.org/10.3109/00016349109007885>>
- (23) RAIGA J, CANIS M, LE BOUEDEC G, GLOWACZOWER E, POULY JL, MAGE G, ET AL. Laparoscopic management of adnexal abscesses: consequences for fertility. *Fertil Steril.* 1996;66(5):712-717. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58623-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58623-3)>
- (24) LANSAC J, GOFFINET F, CARBONNE B. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002;30(6):544-549. <[https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(02\)00369-7](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(02)00369-7)>
- (25) HILGER WS, MAGRINA JF, MAGTIBAY PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):535-548. <<https://doi.org/10.1097/00003081-200609000-00013>>
- (26) MECKE H, LEHMANN-WILLENBROCK E, IBRAHIM M, ET AL. Pelviscopic treatment of ovarian cysts in premenopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(1):36-42. <<https://doi.org/10.1159/000292722>>
- (27) NEZHAT F, NEZHAT C, WELANDER CE, ET AL. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):790-796. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91591-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91591-9)>
- (28) CANIS M, MAGE G, POULY JL, ET AL. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: A12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1994;83:707-712.
- (29) MUZII L, BIANCHI A, CROCE C, MANCI N, BENEDETTI PANICI P. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure. *Fertil Steril.* 2002;77(3):609-614. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03203-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03203-4)>

- (30) DOTTINO PR, LEVINE DA, RIPLEY DL, COHEN CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1999;93:223-228. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00425-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00425-6)>
- (31) SPARIC R, MIRKOVIC L, MALVASI A, TINELLI A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424-435. <<https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>>
- (32) DUBUISSON JB, FAUCONNIER A, BABAKI-FARD K, CHAPRON C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update.* 2000;6(6):588-594. <<https://doi.org/10.1093/humupd/6.6.588>>
- (33) SACCARDI C, GIZZO S, NOVENTA M, ANCONA E, BORGHERO A, LITTA PS. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):951-956.
- (34) FAIFE FAIFE B. Criterios clínicos de indicación de la histerectomía laparoscópica. Cirugía basada en evidencias científicas [Tesis de Doctorado]. La Habana; 2005.
- (35) REICH H, DE CAPRIO J, MCGLYNN F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg.* 1989;5(2):213-216. <<https://doi.org/10.1089/gyn.1989.5.213>>
- (36) REICH H. Total laparoscopic hysterectomy: indications, techniques and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(4):337-344. <<https://doi.org/10.1097/gco.0b013e328216f99a>>
- (37) JOHNSON N, BARLOW D, LETHABY A, TAVENDER E, CURR E, GARRY R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003677. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003677.pub2>>
- (38) NIEBOER TE, JOHNSON N, LETHABY A, TAVEBDER E, CURR E, GARRY R, ET AL. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD003677. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003677.pub4>>
- (39) GENDY R, WALSH CA, WALSH SR, KARANTANIS E. Vaginal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for benign disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):388.e1-388.e8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.059>>
- (40) MIGUÉLEZ JL, MORÁN AV, SANJOSÉ CP, MELÓN MM, ORTIZ DA. Evisceración intestinal transvaginal después de histerectomía. *Ginecología y Obstetricia Clínica.* 2009;10(4):246-248.
- (41) RECARI E, OROZ L, LARA J. Complicaciones de la cirugía ginecológica. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(1):65-79.

- (42) SARDIÑAS PONCE R. Histerectomía laparoscópica: experiencia en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. [Tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2013.



# Abdomen agudo en ginecología

**NATALIA BENAVIDES OSORIO**

CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA B

HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. MANUEL QUINTELA» (MONTEVIDEO, URUGUAY)

## Resumen

El dolor abdomino-pélvico agudo es una de las causas más frecuentes de consulta ginecológica y la causa más frecuente de hospitalización. El diagnóstico oportuno del dolor agudo es de importancia crítica porque el retraso podría aumentar la morbimortalidad. Es una urgencia médica que requiere decisión terapéutica inmediata que, habitualmente aunque no siempre, es quirúrgica. La laparoscopia se ha convertido en un procedimiento de rutina en el tratamiento de las enfermedades abdominales agudas y puede considerarse una excelente herramienta terapéutica y de diagnóstico adicional en casos seleccionados. Sin embargo, es necesario un alto nivel de experiencia en cirugía laparoscópica y de emergencia. En los últimos años, las emergencias abdominales se han tratado cada vez con más éxito mediante laparoscopia. Con el pasar de los años, principalmente las últimas décadas, se ha demostrado que el abordaje laparoscópico de la patología ginecológica clásica es seguro y efectivo, tanto o más que la cirugía abierta, con menos complicaciones y una recuperación postoperatoria más rápida.

## Palabras clave

Dolor; abdomen agudo; laparoscopia.

## Introducción

El *dolor abdominal agudo* de diversa etiología es uno de los principales motivos de consulta en los distintos departamentos de emergencias, pudiendo representar un desafío de diagnóstico en ciertas ocasiones.<sup>(2)</sup>

La precisión del diagnóstico ha mejorado con la introducción de un enfoque algorítmico destinado a reducir el tiempo.<sup>(2)</sup>

Es necesario considerar una amplia gama de enfermedades subyacentes, que puede incluir todo, desde condiciones benignas y autolimitadas, hasta enfermedades potencialmente graves y mortales.

Es importante recalcar que, ante un cuadro agudo de abdomen deben siempre considerarse diferentes etiologías, que clasificamos fundamentalmente en patología gastrointestinal, urológica, ginecológica y vascular.<sup>(2)</sup>

## Epidemiología

Representa el 5-10 % de todas las consultas en urgencias.<sup>(2)</sup>

## Clínica

Dolor que se define como una experiencia localizada y desagradable que refleja la existencia de un daño tisular presente o inmediato. El término dolor abdominal agudo o cuadro agudo de abdomen (CAA) se aplica a aquellas pacientes que presentan dolor abdominal de comienzo gradual o súbito, sin una causa conocida en el momento de su evaluación.

La mayoría de los expertos coinciden en señalar las dificultades que comporta establecer un diagnóstico etiológico correcto en una situación



de este tipo. Por esto, el dolor abdominal agudo debe ser considerado como un auténtico desafío clínico.

El dolor abdomino-pélvico agudo es una de las causas más frecuentes de consulta en ginecología, siendo más prevalente en mujeres en edad reproductiva, respecto a las postmenopáusicas.

Es importante realizar una historia clínica adecuada, examen físico detallado, pruebas complementarias, y determinar si tiene criterios de ingreso hospitalario, si se trata de un CAA quirúrgico o no, y si es de causa gravídica.

## Diagnóstico

CAA se define como el síndrome clínico que engloba a todo dolor abdominal de instauración reciente (generalmente de menos de 48 horas de evolución o hasta seis días) con repercusión del estado general, que requiere de un diagnóstico rápido y preciso ante la posibilidad de que sea susceptible de tratamiento quirúrgico urgente.

Al ponernos en contacto con estas pacientes, es fundamental realizar una historia clínica completa y un examen físico detallado. El dolor abdominal es el principal síntoma y habitualmente suele acompañarse de uno o más signos de irritación peritoneal: incremento de la sensibilidad abdominal, defensa involuntaria y/o rigidez abdominal.

Se debe tener en cuenta el comienzo, carácter, localización y patrón de irradiación del dolor y correlacionarlos con los cambios (micción, defecación, relaciones sexuales, actividad física), la regularidad de los periodos menstruales, la posibilidad de embarazo, la presencia de sangrado vaginal o flujo, antecedentes médico-quirúrgicos. Una historia reciente de dispareunia o dismenorrea es sugestiva de patología pélvica.

La ubicación del dolor en el área abdominal, así como la extensión del proceso (uno o varios cuadrantes), orienta al origen del abdomen agudo, pudiendo localizarse en cuadrantes superiores, medios o inferiores. A nivel del cuadrante superior derecho, debe sospecharse: pancreatitis aguda, hepatitis aguda, hepatomegalia congestiva aguda, neumonía con reacción pleural, pielonefritis aguda, angina de pecho, absceso hepático. Sobre el cuadrante superior izquierdo: pancreatitis aguda, aneurisma aórtico, colitis aguda, pielonefritis, neumonía, infarto agudo del miocardio. En la zona periumbilical: obstrucción intestinal, pancreatitis aguda, diverticulitis.

A nivel de los cuadrantes inferiores asienta la patología ginecológica, si bien es necesario descartar otras causas. Tanto a derecha como izquierda, nos orienta a enfermedad pélvica inflamatoria, salpingitis aguda, quiste de ovario complicado, embarazo ectópico roto, adenitis mesentérica, diverticulitis de Meckel, cálculo ureteral; y a nivel digestivo sospechar patología del íleon terminal, del colon ascendente o descendente (derecha e izquierda, respectivamente).

## Etiología

Respecto a la etiología del CAA pélvico, de origen gineco-obstétrico, se clasifica en causas gravídicas y no gravídicas, ya que el principal gesto diagnóstico debe ser descartar o en su defecto, confirmar la gravidez.

### **Causas de CAA de origen gineco-obstétrico**

*Complicación del embarazo:*

- Embarazo ectópico roto
- Amenaza de aborto o aborto incompleto
- Degeneración de leiomioma

### *Infecciones agudas:*

- Endometritis
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Absceso tuboovárico

### *Trastornos de los anexos:*

- Quiste ovárico funcional hemorrágico
- Torsión de anexo
- Quiste paraovario torsión
- Rotura de quiste ovárico (funcional o neoplásico: dermoide/endometrioma)

### *Dolor pélvico recurrente:*

- Dolor periovulatorio (*Mittelschmerz*)
- Dismenorrea primaria/secundaria

El embarazo ectópico (EE) debe sospecharse como principal causa ante probables etiologías gravídicas, ya que este produce riesgos a corto plazo de no actuar oportunamente. Es una de las urgencias ginecológicas más frecuentes según varios estudios, en conjunto con los procesos infecciosos pelvianos. Constituye la primera causa de muerte materna por shock hemorrágico. La incidencia es del 1%, en aumento secundario al incremento de varios de sus factores de riesgo, como la enfermedad inflamatoria pélvica, dispositivos intrauterinos, tratamientos de reproducción asistida, cirugías conservadoras, mayor edad, entre otros. La gestación heterotópica tiene una incidencia de 1/30.000. <sup>(5, 7, 10)</sup>

Entre otras causas gravídicas, debemos sospechar: amenaza de aborto, aborto en sus diferentes etapas evolutivas; el aborto incompleto y/o

infectado es un problema que eleva la morbi-mortalidad de no realizar medidas adecuadas.

Respecto a las causas no gravídicas, podríamos decir que la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en sus diferentes localizaciones y etapas evolutivas (miometritis, salpingitis, ooforitis, absceso tuboovárico, peritonitis localizada o difusa), es una causa frecuente que motiva la consulta en urgencias, con un gran abanico de presentaciones clínicas, así como repercusiones que infieren gravedad al caso.

Corresponde a la infección aguda del tracto genital superior, siendo ésta adquirida sexualmente en la mayoría de casos, y menos frecuentemente es causado por procedimientos médicos, embarazo y otros procesos abdominales primarios. Representa un espectro dentro de la infección. No hay un único diagnóstico *gold standard* y el valor del diagnóstico clínico tiene la mayor importancia.<sup>(5)</sup>

Las complicaciones de los leiomiomas también pueden presentarse como CAA en ginecología. Estos son tumores del músculo liso del útero que pueden causar molestias cuando comprimen vejiga, recto adyacente o ligamentos de sostén de útero. Es raro el dolor pélvico atribuible al mioma, pero es posible si degenera o se torsiona. La degeneración de los miomas es secundaria a la pérdida de riego sanguíneo, causado por el crecimiento rápido relacionado con el embarazo. En una mujer no embarazada, se confunde con salpingooforitis subaguda.

Existe el leiomioma subseroso pediculado que produce torsión y necrosis isquémica y el leiomioma submucoso pediculado que se manifiesta con dolor tipo cólico y hemorragia, pudiendo configurar una complicación aguda como el mioma parido en vagina.<sup>(5, 8)</sup>

La patología anexial también se presenta con frecuencia a nivel de ovario y paraovario. El quiste funcional de ovario complicado (hemorrágico, rotura, torsión) es una de las causas más frecuentes a este nivel.<sup>(11)</sup>

La torsión anexial constituye la quinta emergencia ginecológica en frecuencia (2,7 %) tras EE, rotura de cuerpo lúteo, EIP y apendicitis. Representa un 15 % de las masas anexiales intervenidas. Afecta a mujeres de todas edades (80 % en edad reproductiva). El riesgo aumenta en embarazadas y con técnicas de reproducción asistida (8 %), en ovarios con síndrome de hiperestimulación ovárica. Sin embargo, su diagnóstico puede ser un reto, debido a síntomas poco específicos.

Un diagnóstico oportuno es importante para preservar la función del ovario y prevenir secuelas (necrosis, hemorragia, infarto, peritonitis). Una torsión tubárica aislada es muy infrecuente, generalmente ocurre con patología tubárica o infección.

El aumento brusco de presión abdominal facilita la torsión. La etiología más frecuente son los quistes de ovario. El 90 % son benignos. A mayor tamaño del quiste, es más probable la torsión.<sup>(6, 11)</sup>

Existe el dolor pélvico periovulatorio, entidad benigna y frecuente también denominado *Mittelschmerz*, es un dolor unilateral menor abdominal. Lo sufren aproximadamente el 20 % de las mujeres.

El dolor puede producirse justo antes, durante o después de la ovulación. Hay varias explicaciones. Justo antes de la ovulación, el crecimiento del folículo puede prolongar la superficie del ovario, causando dolor. En el momento de la ovulación, líquido o sangre se libera de la ruptura del folículo y puede causar irritación del revestimiento abdominal. No se presenta con anomalías pélvicas aunque puede aparecer cierta irritabilidad abdominal.

Normalmente no aparece ninguna complicación, aunque excepcionalmente se requiere una laparoscopia urgente para cohibir la hemorragia que produce el folículo roto. La anticoncepción hormonal se puede tomar para prevenir la ovulación, pero por lo demás no se conoce prevención.<sup>(9)</sup>

## Pruebas diagnósticas

Tras la evaluación clínica, procederemos a la solicitud de estudios no invasivos, evaluando ante dudas diagnósticas continuar con métodos diagnósticos invasivos, valorando la conveniencia de una laparotomía exploradora (cirugía abierta o endoscópica) para llegar a diagnóstico preciso y evitar el retraso del tratamiento óptimo con fines de disminuir la morbilidad y mortalidad.<sup>(2)</sup>

Ante la paciente con abdomen agudo se debe establecer un diagnóstico inicial, con fines de identificar el órgano o región primariamente afectada; requiriendo métodos clasificados en «no invasivos» (ultrasonido, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, además de sus versiones helicoidal y tridimensional) e «invasivos» (punciones guiadas o no por ultrasonido, lavado peritoneal, laparoscopia o endoscopia diagnóstica).<sup>(2, 3)</sup>

Los estudios de laboratorio deben ser dirigidos a detectar la patología intraperitoneal, en esencia lo quirúrgico, desde lo más básico y no invasivo hasta lo más complejo.

Las pruebas diagnósticas relevantes para la paciente con dolor abdominal agudo son la ecografía (convencional y/o transvaginal), tomografía axial computarizada, resonancia magnética, lavado peritoneal

diagnóstico, placas simples de abdomen, laparoscopia y/o laparotomía diagnóstica.

Ante la indicación de intervención quirúrgica deben de realizarse exámenes preoperatorios, los cuales tienen como finalidad detectar anomalías que puedan influir en el riesgo perioperatorio, establecer un parámetro basal que pueda monitorizarse y cambiar posteriormente a la intervención, así como hacer los ajustes en el manejo para la reposición de volúmenes circulantes.

Los estudios de laboratorio serán de acuerdo a la sospecha diagnóstica clínica y a las condiciones de la paciente; sin embargo, son elementales el hemograma, ionograma, crisis sanguínea, examen de orina, prueba inmunológica de embarazo (en edad reproductiva). Para los cuadros del abdomen superior: amilasa, lipasa y pruebas de función hepática.

La laparoscopia en la urgencia ginecológica constituye una herramienta valiosa de diagnóstico y una alternativa terapéutica. Ha cobrado relevancia su uso, si bien antes se prefería observar ante cuadros clínicos de CAA debido a la morbilidad de la laparotomía exploradora, actualmente la cirugía laparoscópica forma parte del protocolo de actuación diagnóstica. Se realiza en muchos casos sin diagnóstico de certeza o con una sospecha concreta.

El objetivo de la laparoscopia, además del fin diagnóstico y/o terapéutico, es evitar la laparotomía o reducir significativamente su tamaño. Puede realizarse con tres planteos: «laparoscopia diagnóstica pura», «cirugía asistida por laparoscopia» y «cirugía laparoscópica pura».

La *laparoscopia diagnóstica pura* es el procedimiento laparoscópico más frecuente en la urgencia. Consiste en resolver duda diagnóstica, sin necesidad de tratamiento quirúrgico. Finaliza así la intervención y evita el

daño de la laparotomía exploradora en blanco, o conversión a laparotomía una vez efectuado el diagnóstico por laparoscopia.

Permite la directa visualización de los órganos intra-abdominales así como la superficie peritoneal en su gran mayoría, parte del hígado, vesícula, estómago, píloro y primera porción del duodeno, bazo, intestino delgado, colon y órganos pélvicos; todo lo cual transforma a este estudio en el único con capacidad terapéutica.

Es un procedimiento seguro y bien tolerado, que evita laparotomías innecesarias, las cuales presentan una morbilidad de 5 a 22 %.

Su sensibilidad oscila entre el 90-96 %, dependiendo fundamentalmente de la edad y sexo. Es de mayor utilidad en las mujeres en edad reproductiva, donde el porcentaje de error diagnóstico así como la laparotomía en blanco mediante la cirugía abierta oscila entre 25-50 %.

La *cirugía asistida por laparoscopia* consiste en elegir la laparotomía más adecuada al caso individual (laparotomía dirigida): localización y tamaño. Lavado del resto de la cavidad abdominal evitando una laparotomía mayor para explorar o lavar el abdomen.

Por otro lado, la *cirugía laparoscópica pura* permite la resolución del CAA totalmente laparoscópica.<sup>(2,3,11)</sup>

## Tratamiento

Se atribuye a Philip Bozzini en 1806 la probable visualización del abdomen a través de un instrumento iluminado por una vela al cual el autor denominó «Lichtleiter». En 1901, el alemán George Kelling describió el neumoperitoneo y la colocación de trócares a través de los cuales se podía introducir un cistoscopio.



En 1930, a través de toda Europa, Kalk fue el principal responsable de popularizar la laparoscopia moderna. Inicialmente fue utilizada por los ginecólogos, hasta que en 1991 Muhe introduce en Alemania la primera colecistectomía laparoscópica.

Semm realizó las primeras apendicectomías laparoscópicas en 1983 durante procedimientos gineco-obstétricos, pero fueron Schrember y Gangal en 1983 los primeros que la realizaron en apendicitis aguda. Geagea en 1991 introdujo la funduplicatura.<sup>(12)</sup>

La laparoscopia se define como la exploración de la cavidad abdominal a través de ópticas introducidas por orificios en el abdomen y que tiene como finalidad la observación de los órganos abdominales, que se lleva a cabo mediante incisiones pequeñas a través de una aguja que insufla gas (CO<sub>2</sub>) y trócares. Como fue mencionado, ésta puede ser diagnóstica y/o terapéutica.<sup>(11, 13)</sup>

### **Indicaciones para laparoscopia de urgencia, ordenadas por frecuencia:**

- Apendicitis aguda
- Colecistitis aguda
- Abdomen agudo de causa desconocida
- Abdomen agudo ginecológico
  - Quiste ovárico roto
  - Torsión tubo-ovárico
  - Salpingitis y absceso tubo-ovárico
  - Endometriosis
  - Embarazo ectópico
- Perforación gastroduodenal

- Oclusión intestinal
  - Bridas
  - Hernia de pared complicada
  - Tumores y procesos inflamatorios
- Isquemia intestinal
- Perforación Intestinal
  - Peritonitis purulenta por diverticulitis
  - Perforación de intestino delgado
- Traumatismo abdominal (cerrado o penetrante)
- Absceso abdominal (espontáneo o postoperatorio)

Constituyen contraindicaciones para procedimiento laparoscópico de urgencia:

- Inestabilidad hemodinámica persistente
- Shock séptico
- Peritonitis fecaloide (relativa)
- Peritonitis por perforación de más de 24-48 h de evolución
- Trastornos graves de la coagulación
- Cáncer abdominal
- Enfermedades cardiorrespiratorias muy severas (ASA IV)
- Falta de experiencia en laparoscopia (absoluta)
- En pacientes de alto riesgo, si se debe utilizar un abordaje laparoscópico o no

Instrumental mínimo exigible en una cirugía laparoscópica de urgencia:

- 2 trócares de 5 mm
- 1 trocar de 10 mm

- 1 porta-agujas y 1 contraporta de laparoscopia
- 1 tijera laparoscópica
- 1 o 2 pinzas de agarre
- 2 pinzas de agarre fuertes
- 1 gancho-disector
- 1 pinza de agarre de mandíbulas grandes
- 1 sistema de irrigación-aspiración de presión
- 1 disector laparoscópico tipo Kelly o Maryland
- 1 bajanudos para anudado extracorpóreo
- endocortadoras de 30, 45, 60 mm y altura de grapas 2.5, 3.5 y 4.5 mm

Criterios mínimos exigibles para practicar una cirugía laparoscópica de urgencia:

- Dotación técnica suficiente:
  - Instrumental necesario
  - Torre de laparoscopia con función correcta
  - Experiencia del cirujano
- Correcta sujeción y posición del paciente
- Estabilidad hemodinámica
- Disponibilidad de conversión inmediata
- Consentimiento informado del paciente (opciones de finalización de la intervención según hallazgos)

Respecto a las ventajas de la cirugía laparoscópica, estas son: menor morbilidad, menor dolor postoperatorio, menor tiempo de retraso en

incorporación a las actividades de la vida diaria, así como al reintegro laboral, y el acortamiento de los tiempos de retraso en el diagnóstico.

Las desventajas van de la mano de la complejidad técnica, la cual requiere curva de aprendizaje, así como la aplicabilidad limitada en ciertas ocasiones, como es el caso de algunas urgencias abdominales.<sup>(12,13)</sup>

## Consideraciones finales

El manejo laparoscópico de un abdomen agudo gineco-obstétrico es factible, seguro y recomendado en el CAA. Constituye una buena técnica diagnóstica de la patología abdominal urgente, proporciona una visión directa de la patología sospechada y del resto de la cavidad abdominal.

Las ventajas del abordaje laparoscópico son la confirmación diagnóstica, la evaluación de la gravedad de la patología, evitar una laparotomía formal en muchos casos, especialmente en pacientes obesas, y una muy baja incidencia de infección de la herida.

La cirugía laparoscópica urgente es una herramienta terapéutica, con una menor tasa de morbilidad postoperatoria y mejor recuperación que la cirugía abierta, por lo que disminuye la estancia hospitalaria y los costos.

La experiencia del cirujano es muy importante para llevar a cabo la laparoscopia en la patología abdominal urgente, de lo que se traduce que es necesaria una buena formación de los cirujanos en esta técnica.<sup>(14)</sup>

## Recomendaciones

**CARL LEVINSON**, médico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en Menlo Park, California, propuso diez reglas de actuación para este tipo de procedimientos; cada una de ellas hace alusión a conductas y

actitudes, por lo que están indefectiblemente vinculadas a la ética personal y profesional, basándose en las razones por las que se debe o no practicar determinado acto.<sup>(12)</sup>

Si bien son adecuadas para todas las cirugías, las «Reglas de Levinson» (para reducir complicaciones) se aplican fundamentalmente a la cirugía de urgencia. Éstas son:

1. Conocer nuestros límites.
2. Cuidar el criterio de selección.
3. No tolerar un equipamiento, lugar quirúrgico y/o personal inadecuado para su realización.
4. Colocar los trócares apropiadamente. La mala técnica e incorrecta colocación de los trócares son los responsables de las mayorías de las complicaciones serias.
5. No tolere la visión inadecuada.
6. No trabaje en un área sangrante.
7. No transforme un evento en una complicación.
8. Sea cuidadoso con las estructuras vitales.
9. Llame al consultante temprano y no tarde. El paciente y usted se beneficiarán.
10. Sea sumamente sospechoso de los síntomas postoperatorios.<sup>(12)</sup>

## Bibliografía

- (1) NAVEZ B, NAVEZ J, Laparoscopy in the acute abdomen. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:3-17. <<https://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2013.11.006>>

- (2) KAORI A, FUKUMORI N, ANZAI K, YAMASHITA S-I. The Diagnostic Process for the Evaluation of Acute Abdominal Pain by Resident Trainees in Japan: A Cross-sectional Study. *Intern Med* 2020;59:1257-1265.  [<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3526-19>](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3526-19)
- (3) LAMERIS W, VAN RANDEN A, VAN ES HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009;338:b2431.
- (4) GANS SL, POLS MA, STOKER J, BOERMEESTER MA. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg*. 2015;32:23-31.  [<https://doi.org/10.1159/000371583>](https://doi.org/10.1159/000371583)
- (5) EZCURRA R, LAMBERTO N, PEÑAS V. Dolor abdomino-pélvico en ginecología. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(Supl.1):49-58.
- (6) VARRAS M, TSIKINI A, POLYZOS D, SAMARA CH, HADJOPOULOS F, AKRIVIS CH. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31:34-38.
- (7) SEEBER BE, BARNHART KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107:399-413.
- (8) CAÑETE ML, GARCÍA L, CID J, SÁNCHEZ JM, LANCIEGO C, SÁNCHEZ-DEHESA A. Embolización de miomas uterinos. En: Cañete ML. *Urgencias en ginecología y obstetricia*. FISCAM, 2003, pp. 659-669.
- (9) GOLDMAN L, AUSIELLO D. *Cecil de libros de texto de medicina*, 22 ed. Filadelfia, Pa: WB Saunders; 2004: p. 1495.
- (10) DEL CASTILLO RA, ADRI N, LEDESMA J, BIANCOTTI O, FARANTE G: Abdomen agudo ginecológico traumático. *Obst Ginecol General Lat Amer*. 1986;44:11S.
- (11) TOUMEH DK (Director General). *Guía Práctica Clínica*. IMSS-509-11: Laparotomía y/o Laparoscópica diagnóstica en abdomen agudo no Traumático en el Adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.
- (12) SCELZA A. Laparoscopia en el Abdomen Agudo.  [<https://xdoc.mx/preview/rol-de-la-laparoscopia-diagnostica-y-terapeutica-en-el-abdomen-5dd6efd72b95b>](https://xdoc.mx/preview/rol-de-la-laparoscopia-diagnostica-y-terapeutica-en-el-abdomen-5dd6efd72b95b)
- (13) SAUERLAND S, AGRESTA F, BERGAMASCHI R, et al. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc*. 2006;20(1):14-29.  [<https://doi.org/10.1007/s00464-005-0564-0>](https://doi.org/10.1007/s00464-005-0564-0)

- (14) GAITÁN HG, REVEIZ L, FARQUHAR C, ELIAS VM. Laparoscopy for the management of acute lower abdominal pain in women of childbearing age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:CD007683. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007683.pub3>>



# Embarazo ectópico

**VALERIA ALONSO**

**VALENTINA LÓPEZ**

MONTEVIDEO (URUGUAY)

## Resumen

El embarazo ectópico puede presentarse de manera asintomática o sintomática. En los casos sintomáticos podremos encontrar formas leves con síntomas inespecíficos, cuadros agudos de abdomen o shock hipovolémico. Sin embargo, el 10 % de los síntomas son muy inespecíficos o ausentes. Los embarazos ectópicos se manifiestan habitualmente entre la sexta y novena semana de gestación. Sigue siendo una patología que produce mortalidad y morbilidad materna tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. En cuanto a la morbilidad, además de las complicaciones agudas, tiene implicancias a largo plazo en el pronóstico reproductivo de la mujer.

## Palabras clave

Embarazo ectópico; mortalidad; morbilidad.



## Introducción

La laparoscopia en ginecología representa, en el presente, una técnica que es considerada un pilar diagnóstico más y parte del tratamiento de múltiples afecciones benignas y oncológicas.

Ya en 1805 se identifica un primer aparato que permitía la transmisión de la luz generado por una candela por un tubo, primera visión cavitaria.

Fue en 1901 cuando Kelling observó por primera vez el abdomen de una perra, llenándolo de aire.

En 1912, Jacobaeus lo aplicó por primera vez en el hombre describiendo la técnica como una laparoscopia. Y en 1937, Ruddock, en los Estados Unidos, realizó las primeras laparoscopias para el embarazo tubárico no roto.<sup>(1)</sup>

Es así que resulta de gran importancia conocer esta técnica para lo cual es fundamental contar con un personal capacitado y adecuadamente entrenado.

Se define el **embarazo ectópico o extrauterino** como *la implantación de un blastocito fuera de la cavidad uterina*.

Dentro de los embarazos ectópicos identificamos aquellos *tubáricos* y *no tubáricos*, siendo los primeros los más frecuentes y clínicamente significativos.

Se trata de una patología de relevancia clínica debido a sus diversas formas de presentación, que determinan muchas veces diagnósticos tardíos que pueden implicar complicaciones graves, como la mortalidad por anemia aguda en aquellos casos de ruptura intra-abdominal.

Si bien las técnicas diagnósticas y terapéuticas han mejorado en los últimos tiempos siendo un fenómeno raro como causa global de muerte

materna (0,05 %), la calidad de su diagnóstico y tratamiento no son aún uniformes universalmente.<sup>(1)</sup>

## Epidemiología

La incidencia del embarazo ectópico (EE) se estima en 1 a 2 % del total de los embarazos. Se observan cifras en aumento en las últimas décadas, como ha ocurrido en países de la región.

En un estudio realizado en un centro hospitalario uruguayo, que se realizó de manera retrospectiva durante un período de 10 años se determinó que, del total de las laparoscopias realizadas por cuadros agudos de abdomen en las mujeres en edad reproductiva, un 43 % correspondía a sospecha de embarazo ectópico, confirmándose dicho diagnóstico en el 83 % de las laparoscopias realizadas.<sup>(2)</sup>

La razón en este aumento en la incidencia se explica por diversos factores: el incremento en el uso de métodos anticonceptivos hormonales lleva al no uso de métodos de barrera, hecho que ha incrementado la aparición de cuadros infecciosos, como la enfermedad inflamatoria pélvica lo que determina una alteración anatómica y funcional de la trompa llevando a la implantación del embrión en forma temprana a este nivel.

También se explica por el aumento en la edad materna, la realización de procedimientos de reproducción<sup>(2, 3)</sup> y aumento del tabaquismo en mujeres en edad reproductiva.

La verdadera frecuencia no se puede estimar con exactitud debido a que las estadísticas reflejan sólo los casos tratados en forma hospitalaria y de resolución quirúrgica.

Sigue siendo una patología que produce mortalidad y morbilidad materna tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

En cuanto a la morbilidad, además de las complicaciones agudas, tiene implicancias a largo plazo en el pronóstico reproductivo de la mujer.

Las guías NICE 2012 establecen que 11 de cada 1.000 gestaciones son ectópicas, siendo la localización más frecuente la tubárica hasta en el 95 % de los casos.

De esto surge la necesidad de conocer las distintas localizaciones de los embarazos ectópicos: como ya se analizó, el 95 % corresponde a origen tubárico y el 5 % restante a orígenes no tubáricos. Dentro de estos últimos pueden ser: *cervical*, *intersticial*, *cornual*, sobre la *cicatriz de cesárea*, *ovárica* y *abdominal*.<sup>(4)</sup>

## Factores de riesgo

Se analizó en el apartado de epidemiología alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de un EE; a continuación se nombrarán con más detalle alguno de éstos y otros factores de riesgo.

Las mujeres con antecedentes de EE tienen un mayor riesgo de repetir esta patología, que aumenta aún más en proporción al número de EE previos. En distintas publicaciones se menciona un *odds ratio* (OR) para tener un EE de 12.5 después de un embarazo ectópico previo y 76.6 después de dos o más.<sup>(1, 4)</sup>

La historia de esterilidad mayor a 2 años asociada a procedimientos de reproducción asistida también incrementa el riesgo de 0,025 % para la población general a 1 %.

El antecedente de esterilización quirúrgica determina un factor de riesgo, considerando que aquellas pacientes que presentan un embarazo luego de un procedimiento de esterilización hasta un 30 % van a ser gestaciones extrauterinas.<sup>(1)</sup>

El antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica, como se analizó, determina un riesgo incrementado, la infección por *Chlamydia trachomatis* se ha asociado hasta un 30 a 50 % de los embarazos ectópicos debido a la distorsión anatómica generada en la trompa, así como la alteración sobre su microambiente.

El tabaquismo, ya analizado, y finalmente la edad materna avanzada configuran otro de los factores de riesgo para esta entidad clínica. Esto se vincula al mayor tiempo de exposición a factores de riesgo por el propio paso del tiempo así como las anomalías cromosómicas que repercuten sobre el trofoblasto.<sup>(1)</sup>

## Clínica

El EE puede presentarse de manera asintomática o sintomática. En los casos sintomáticos podremos encontrar formas leves con síntomas inespecíficos, cuadros agudos de abdomen o shock hipovolémico. Sin embargo, el 10 % de los síntomas son muy inespecíficos o ausentes.

Los embarazos ectópicos se manifiestan habitualmente entre la sexta y novena semana de gestación.

Se describe la tríada clásica de amenorrea, genitorragia y dolor abdominal, si bien ésta sólo está presente en el 50 % de los casos. Dado que estos síntomas también pueden presentarse en los embarazos intrauterinos como en la entidad clínica aborto, el diagnóstico suele ser difícil y muchas veces evolutivo.<sup>(1)</sup>

Cuando la paciente se presenta en forma sintomática con un shock hipovolémico como consecuencia de una rotura tubárica no ofrece dudas diagnósticas debido a la gravedad del cuadro clínico y se definirá una conducta terapéutica que no se retrasará, destacando que en una mujer en edad reproductiva un cuadro agudo de abdomen con elementos de shock hipovolémico en anemia aguda siempre debe ser de sospecha de un EE.

En el caso del dolor abdominal, este suele ser persistente y severo y habitualmente unilateral. Sin embargo, el dolor unilateral no es totalmente indicativo de una gestación extrauterina, ya que en las primeras semanas de gestaciones intrauterinas la presencia del cuerpo lúteo puede generar síntomas como los mencionados.

En cuanto a los hallazgos en el examen físico, la irritabilidad y sensibilidad abdominal se mencionan hasta en un 75 % de las pacientes y en el examen genital una tumoración anexial palpable hasta en un 50 % de los casos. Aproximadamente el 10 % de las pacientes sin embargo permanecen asintomáticas.

Por todo lo analizado, establecer el diagnóstico requerirá de una correcta historia clínica, examen físico, la identificación de factores de riesgo y eventuales estudios paraclínicos que contribuirán cuando existan dudas diagnósticas.

## Diagnóstico

Existen tres grandes avances en las últimas décadas que generaron un gran impacto en el diagnóstico de los EE, que han sido la ultrasonografía transvaginal, la cuantificación de la sub unidad  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana y la laparoscopia.<sup>(5)</sup>

## Ultrasonografía

El uso de la ultrasonografía en el diagnóstico de los EE fue variando a lo largo de los años. En los inicios, el uso de la ecografía abdominal permitía el diagnóstico de probabilidad de un embarazo ectópico ante la ausencia de visualización de gestación intrauterina. Esto traía como consecuencia múltiples laparoscopias negativas debido a la sensibilidad del procedimiento ecográfico, que se veía alterado por situaciones como la experiencia del técnico, la calidad de la imagen, así como factores propios de la paciente, como el índice de masa corporal.

El advenimiento de la ecografía transvaginal representó un cambio fundamental en el diagnóstico, ya que permite visualizar la masa ectópica. De esta manera este procedimiento mejora la sensibilidad diagnóstica superando a la vía abdominal con valores de 87 a 99 % en manos experimentadas y con una especificidad del 94 a 99 %.<sup>(1,4)</sup>

El diagnóstico de certeza de EE será con la visualización de un saco gestacional o embrión con o sin latido en la topografía anexial, siendo este hecho presente sólo en el 20 % de los casos.<sup>(4,6)</sup>

Dentro de los hallazgos ecográficos sugestivos de embarazo ectópico se pueden mencionar: una masa anexial que se moviliza por separado del ovario, ésta puede ser esférica o elongada y se denomina «*blob sign*» y en el 20 % de los casos una imagen similar a un pseudo saco llamado «*bagel sign*», aumentando la especificidad diagnóstica.

El Doppler color no contribuye de manera eficaz al diagnóstico de gestación ectópica, debido a la superposición propia de la angiogénesis característica del cuerpo lúteo.

A nivel del endometrio no existe un grosor o aspecto específico si bien en el 20 % de los casos es posible visualizar una imagen de pseudo saco

como una colección líquida dentro de la cavidad uterina. Esto muchas veces se observa también en gestaciones intrauterinas precoces, por lo tanto la evolutividad o los otros elementos clínicos y paraclínicos ayudarán a esclarecer el cuadro clínico en pacientes con dudas diagnósticas.<sup>(1, 6)</sup>

La presencia de líquido libre también puede estar presente, hecho que se corresponde con un hemoperitoneo. Sin embargo, su sola presencia tampoco es un elemento de certeza diagnóstica.

La visualización ecográfica de una gestación intrauterina prácticamente excluye el diagnóstico de EE, si bien la concomitancia con una gestación extrauterina (denominado *embarazo heterotópico*) es poco frecuente y puede observarse en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad.<sup>(5, 6)</sup>

A pesar de todos estos hallazgos, de un 15 a un 35 % de los EE no logran diagnosticarse por ecografía.<sup>(6)</sup>

### **Sub unidad $\beta$ de la gonadotrofina coriónica humana ( $\beta$ HCG)**

La determinación cuantitativa de los niveles de  $\beta$ HCG representa un elemento de gran utilidad cuando no es posible establecer el diagnóstico por la ecografía.

Esta determinación hormonal, y sobre todo su curva evolutiva, ha sido de gran utilidad ante una entidad clínica, que en los últimos años ha surgido como diagnóstico, que es el embarazo de localización desconocida (ELD). Denominación que se asigna a toda paciente con un test de embarazo positivo pero sin signos de gestación intra ni extrauterina.<sup>(7)</sup> Esta situación puede incluir gestaciones intrauterinas precoces, gestaciones no evolutivas o gestaciones extrauterinas.

Clásicamente, es posible establecer un valor de discriminación a partir del cual es posible visualizar una gestación intrauterina, valor que en los

últimos años ha venido en descenso y se establece en general entre 1.000-2.000 mU/ml. Esto sin embargo puede ser modificable en relación a otros aspectos como el biotipo de la paciente, calidad de la imagen y destreza del examinador.

Los niveles de  $\beta$ HCG no son predictores de gestación intra o extrauterina de manera aislada; por el contrario, mediciones seriadas son buenos predictores de viabilidad de la gestación y de esta manera orientadores en su localización.

En las gestaciones viables existe un aumento de un 35 a un 66 % cuando se solicita cada 48-72 horas, hecho sugestivo de gestación intrauterina.<sup>(7)</sup>

En las gestaciones no viables existe una disminución de la  $\beta$ HCG de un 21 a un 35 %, habitualmente gestaciones extrauterinas presentarán un incremento subóptimo de los valores de  $\beta$ HCG.

Sin embargo, hasta un 15 a 20 % de las paciente que duplican la  $\beta$ HCG de manera similar a las gestaciones intrauterinas y hasta un 10 % de las que disminuyen como en los embarazos no viables, terminarán siendo embarazos ectópicos.

Existen otros marcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad como es el caso de la progesterona; su utilidad radica principalmente en valorar la viabilidad de la gestación y no tanto la topografía, siendo valores menores a 20 indicadores de gestación no viable, mientras que valores mayores a 60 lo son de gestaciones evolutivas.

Otros marcadores que en los últimos años han demostrado utilidad son las inhibina A, la metaloproteasa 12 (ADAM 12) y la fibronectina; si bien no son en la actualidad de aplicabilidad clínica.<sup>(1,7)</sup>

Finalmente la laparoscopia representa muchas veces el último gesto diagnóstico, fundamentalmente en pacientes con cuadros agudos de



abdomen o cuadros de shock hipovolémico, o aquellos casos de ELD donde los signos y síntomas inespecíficos obligan a tomar alguna otra herramienta para establecer una certeza diagnóstica.

## Tratamiento

Luego de establecer el diagnóstico clínico de EE debemos saber que las opciones de tratamiento incluyen desde un manejo conservador, ya sea con opción de tratamiento médico o expectante, hasta un manejo activo laparoscópico o con cirugía abierta.

Para determinar la mejor opción de tratamiento en las pacientes es posible su categorización: por un lado, aquellas que presenten compromiso hemodinámico y, por otro, aquellas sin inestabilidad hemodinámica.

Distintos autores (CAPMASS y cols.) proponen el concepto de embarazo extrauterino de baja actividad cuando cumple con los siguientes criterios:<sup>(6)</sup>

- $\beta$ HCG menor a 5.000 mUI/ml
- Asintomática
- Hemodinámicamente estable
- Sin actividad cardíaca fetal
- Hematosalpinx menor a 3,5 cm

Este concepto de embarazo extrauterino de baja actividad permite optar por una opción de tratamiento no quirúrgico, ya sea como manejo expectante o como manejo médico.

El *manejo expectante* se basa en la historia natural de la evolución del EE y se ha probado como una medida segura en aquellas mujeres que se

encuentren estables hemodinámicamente, con buena comprensión de la patología, con acceso apropiado al sistema de salud, y un embarazo ectópico de baja actividad.<sup>(1, 6)</sup>

Un estudio reciente METEX, ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que incluyó 73 mujeres por un período de 5 años mostró que el 60 % de las mujeres tuvieron una resolución completa con el manejo expectante en comparación con el grupo de metotrexate, sugiriendo que este último debería ser utilizado como segunda línea en los EE menos activos.<sup>(7)</sup>

Otros estudios con un número mayor de pacientes demostraron resultados similares, sin embargo, a pesar de la evidencia, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) no recomienda el manejo expectante en pacientes estables a pesar de los marcadores de baja actividad.<sup>(1, 6, 9)</sup>

Sin embargo, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia sí recomienda el manejo expectante en aquellas pacientes estables con una sub unidad  $\beta$ HCG en descenso y con un valor inicial menor a 1.000 mUI/ml.<sup>(10)</sup>

*Manejo médico:* esta modalidad de tratamiento debería ser ofrecida como parte de los protocolos de tratamiento de mujeres con embarazos ectópicos estables. El único fármaco estudiado de forma extensa, como alternativa a la opción quirúrgica, es el metotrexate. Se trata de un antagonista del ácido fólico: este último es utilizado en la síntesis de precursores de ADN y ARN, por lo tanto el metotrexate es un antimetabolito que actúa en la células proliferativas.<sup>(1, 6)</sup>

Otras opciones de tratamiento médico que han sido probadas son el uso de prostaglandinas, mifepristona, cloruro de potasio o glucosa hiperosmolar, inyectados sobre la masa ectópica.

Existen distintos regímenes de tratamiento, ya sea como única dosis inyectable, dos dosis o multidosis (protocolo de cuatro). Puede ser administrado dentro del EE bajo visión ecográfica o intramuscular, variando el éxito ampliamente.<sup>(6)</sup>

Los estudios han variado en relación a sus criterios de inclusión, niveles de  $\beta$ HCG pretratamiento, protocolos de tratamiento y definiciones en los fracasos de tratamiento. Es por esto que lograr un consenso en cuanto a la eficacia de tratamiento médico ha sido difícil.

Previo a la administración de metotrexate, se debería solicitar a todas las pacientes un hemograma funcional y enzimograma hepático, función renal y suspender todo complemento vitamínico que contenga ácido fólico.<sup>(1, 6)</sup>

La resolución completa de un EE suele tardar entre 2 y 3 semanas, pero este tiempo puede extenderse a 6-8 semanas cuando los niveles de  $\beta$ HCG pretratamiento han estado en rangos más altos.<sup>(1)</sup>

Una reciente revisión sistemática y meta-análisis del 2017, que evaluó los diferentes protocolos de metotrexate, concluyó que la incidencia de efectos secundarios fue significativamente mayor en el protocolo de dosis múltiple que el protocolo de dosis única con tasas de éxito similares.<sup>(1)</sup>

Como predictores de éxito del tratamiento médico se citan niveles séricos iniciales de  $\beta$ HCG menores a 1.000 mUI/ml, ausencia de imagen por ultrasonografía de EE, disminuciones de HCG del día 1 al 4 post metotrexate.

Es importante tener en cuenta que antes de definir el uso de tratamiento médico con metotrexate, hay que tener un correcto diagnóstico.<sup>(1)</sup>

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía sigue siendo el pilar de tratamiento en el 70 % de las mujeres con EE, siendo la laparoscopia considerada la técnica *gold standard* para el manejo terapéutico, independientemente del status hemodinámico y la localización del EE.<sup>(1, 6)</sup>

En pacientes hemodinámicamente inestables, una vez realizadas las medidas de reanimación, es posible efectuar la hemostasis mediante una entrada rápida abdominal laparoscópica. Sin embargo, esto dependerá de la habilidad y experiencia del cirujano.

## Cirugía conservadora vs cirugía radical

Dentro de las opciones de la cirugía conservadora, se describen la *salpingostomía lineal*, la *expresión transampular* y la *resección segmentaria*.

La **salpingostomía lineal** es la técnica conservadora más realizada, siendo las técnicas conservadoras indicadas cuando la trompa contralateral está dañada o ausente y se desea preservar la fertilidad. La tasa de éxito dependerá de la habilidad del cirujano, reportando tasas de persistencia de trofoblasto tan variables como de 6,6 % al 17,5 %.<sup>(1, 6)</sup>

El riesgo principal de realizar una cirugía conservadora es la persistencia de trofoblasto. Se define como trofoblasto persistente una disminución menor al 20 % entre 2 determinaciones de sub unidad  $\beta$  séricas realizadas cada 3 días.

Una revisión Cochrane en el 2007, no encontró diferencias en las tasas de éxito, diferencias en la permeabilidad de las trompas y tasas de fecundidad subsecuente entre la salpingostomía laparoscópica y el tratamiento médico con metotrexate sistémico.<sup>(1)</sup>

Como técnica radical se plantea la salpingectomía, la cual propone una tasa de éxito cercana al 100 %. Se plantea esta opción de tratamiento cuando la paridad no es un problema, la hemostasis es difícil de lograr durante la salpingostomía y la trompa está rota con una anatomía difícil de restaurar.

Dos ensayos multicéntricos prospectivos controlados y aleatorizados compararon la salpingostomía vs la salpingectomía, publicados en 2013 y 2014 (DEMETER y ESEP), respectivamente. El primero no reveló diferencias significativas en las tasas de embarazo intrauterino luego de dos años. El estudio ESEP mostró, para aquellas pacientes con trompa contralateral sana, tasa acumulativa de embarazo del 60,7 % después de una salpingostomía y de 56,2 % luego de una salpingectomía.<sup>(1, 11)</sup>

Sin embargo, es importante tener presente que ninguno de estos estudios aportó información pertinente como la experiencia y la habilidad del cirujano y el tipo preciso de cirugía realizada, hechos fundamentales para el éxito del tratamiento individualizado del tratamiento del embarazo ectópico tubárico.<sup>(1, 11)</sup>

### **Metotrexate como adyuvante en la cirugía conservadora**

Generalmente, luego de una cirugía conservadora surge la necesidad de un seguimiento con determinaciones seriadas de  $\beta$ HCG.

Las guías NICE recomiendan que las mujeres sometidas a una salpingostomía deberán ser evaluadas con una sub unidad  $\beta$  a los 7 días de la cirugía y luego semanal hasta lograr un resultado negativo.

Ante el riesgo potencial del trofoblasto persistente es que surge la posibilidad de utilizar el metotrexate con el objetivo de disminuir la necesidad de un segundo tratamiento quirúrgico o menor riesgo de rotura

secundaria de trompa. Para esto se describe al metotrexate como una opción de tratamiento adyuvante.<sup>(1)</sup>

Los beneficios hipotéticos deberán de sopesarse con la posibilidad de efectos secundarios del metotrexate. No existen aprobados protocolos específicos, siendo el tratamiento individualizado.

El French College of Gynecology and Obstetrics (CNGOF) no recomienda el tratamiento de rutina con inyecciones de metotrexate como primera línea inmediatamente después de la salpingostomía, dejándolo reservado cuando las condiciones para la cirugía o seguimiento no son óptimas.<sup>(1)</sup>

## Embarazos extrauterinos no tubáricos

Son entidades raras, pero representan del 7-10 % de todos los embarazos extrauterinos. Suelen estar asociados a una mayor morbilidad debido a su presentación tardía y a las dificultades diagnósticas. Se describen seis localizaciones: *cervical*, *intersticial*, *cornual*, *ovárico*, *abdominal* y *sobre cicatriz de una cesárea*.

De estos el más común suele ser el ovárico, siendo muy vascularizados, presentándose en un tercio de los casos como un cuadro de shock hipovolémico con un hemoperitoneo importante.

En el resto de las formas de presentación no tubáricas, una vez efectuado correctamente el diagnóstico, el planteo de tratamiento inicial suele ser a través de un abordaje quirúrgico, siendo la laparoscopia la primera opción de abordaje.<sup>(1, 11)</sup>

## Consideraciones finales

El embarazo ectópico es una entidad que ha aumentado su incidencia en los últimos años, debido al incremento en los factores de riesgo ya analizados, como la enfermedad inflamatoria pélvica, el tabaquismo y las terapias de reproducción asistida.

Las técnicas para su diagnóstico, ya sea a través de imagen como técnicas de laboratorio, han llevado a una sospecha clínica y diagnóstico cada vez en etapas más precoces, siendo la laparoscopia considerada hoy en día como un último gesto diagnóstico y terapéutico para lo cual los ginecólogos correctamente entrenados deberían de poder realizarla.

Las opciones de tratamiento apuntan desde una visión conservadora, una opción de tratamiento médico hasta técnicas quirúrgicas conservadoras y radicales.

El conocimiento de las diferentes opciones de tratamiento y sus indicaciones han llevado a una individualización del manejo de los embarazos extrauterinos mejorando de esta manera el pronóstico y la calidad de vida en las pacientes en edad reproductiva.

## Bibliografía

- (1) BENDEZU P. Embarazo Ectópico. En J. Castañeda (Coord). *Cirugía mínimamente invasiva en ginecología*. Texto de la Federación Latinoamericana de las Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Bogotá: Alta Voz Editores; 2017, pp. 387-414.
- (2) SCASSO JC, SCASSO S, LAUFER J, ALVES J, SIERRA I, VARELA S. Rol de la laparoscopia en cuadros agudos de abdomen inferior en la mujer. *Rev Med Urug*. 2011;27:82-87.
- (3) ALVAREZ G, NANNING C. Rol de la cirugía endoscópica en el manejo actual del embarazo ectópico tubárico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(1):15-20.

- (4) COBO T, ESCURA S, FERRERO S, CREUS M, LÓPEZ M, PALACIO M. Protocolo: Gestación ectópica tubárica y no tubárica. Barcelona: Protocolos medicina materno-fetal; Feb 2018. <<http://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/gestacion-ectopica.html>>
- (5) MARTIN RM, RAGA F, MARTIN V, BONILLA, MUSOLES F. Gestación ectópica: evolución diagnóstica y terapéutica en la última década. *Clin Invest Gin Obst*. 2007;34(5):168-175. <<https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetrica-7-articulo-gestacion-ectopica-evolucion-diagnostica-terapeutica-13110135>>
- (6) Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50(6):377-385.
- (7) GARCÍA OTERO L, MUÑOZ M, PALACIO M. Protocolo Gestación de localización incierta. Barcelona: Protocolos medicina materno-fetal; 2017. <<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/gestacion-de-localizacion-incierta.html>>
- (8) VAN MELLO NM, MOL F, VERHOEVE M, VAN WELY M, ADRIAANSE A, ET AL. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 2013;28(1):6-60. <<https://doi.org/10.1093/humrep/des373>>
- (9) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE. Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG; 2012.
- (10) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS. Guideline 21. The Management of Tubal Pregnancy .London: RCOG; 2004.
- (11) D'HOOGHE T, TOMASSETTI C. Surgery for ectopic pregnancy: making the right choice. *Lancet*. 2014;383(9927):1444-1445. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60129-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60129-X)>





# Evaluación y manejo de masas anexiales

**ARTURO ACHARD ALGORTA**

**MARÍA LAURA RODRÍGUEZ**

**LORENA TESTAGROSSA**

SERVICIO DE ENDOSCOPIA GINECOLÓGICA, HOSPITAL PEREIRA ROSSELL  
MONTEVIDEO (URUGUAY)

## Resumen

La mayoría de las masas anexiales son benignas, el objetivo principal en la evaluación diagnóstica es excluir la posibilidad de que se trate de un proceso maligno. Se estima entre 4-6 % la probabilidad de encontrar malignidad en una masa anexial de aspecto no maligno. La posibilidad de hallar incidentalmente en la anatomía patológica, un proceso neoplásico maligno en una cirugía laparoscópica por tumoración anexial, oscila entre 0,4 a 2,9 %. Se plantean dos problemas: no operar por exceso quistes funcionales que podrían regresar espontáneamente, pero también no pasar por alto un quiste ovárico orgánico potencialmente maligno.

## Palabras clave

Masas anexiales; incidentaloma; benignidad; malignidad; laparotomía; laparoscopia.

## Introducción

Los tumores anexiales representan una patología ginecológica frecuente.

El término *masa anexial* es inespecífico y frecuentemente se asocia con tumor o quiste ovárico, debido a que la patología tubárica es poco prevalente y generalmente de poca importancia y en un alto porcentaje asociada a procesos ováricos.

Es de suma importancia la valoración correcta de una masa anexial, con el fin de llegar a un correcto diagnóstico, y así realizar tratamiento adecuado para cada caso.

Aproximadamente el 10 % de las mujeres necesitarán cirugía para tratar una masa anexial durante su vida.

Las masas anexiales, de ovario, de trompa de Falopio o de los tejidos circundantes son hallazgos comúnmente hechos por los ginecólogos y obstetras y presentan serios problemas en los diagnósticos diferenciales.

La mayoría de las veces las masas anexiales son detectadas incidentalmente en el examen físico ginecológico, o en ecografías realizadas por síntomas inespecíficos. Lo menos común es que las masas anexiales presenten síntomas como dolor agudo de abdomen o dolor intermitente en episodios.

Las decisiones son influenciadas por la edad de la paciente y la historia familiar.

Aunque la mayoría son benignas, nuestra meta es descartar malignidad.

En este capítulo trataremos la evaluación y manejo de las masas anexiales en adolescentes, mujeres embarazadas y no embarazadas, con el propósito de establecer criterios de sospecha de malignidad, con la

posibilidad de interconsulta con ginecólogo oncólogo para decisión de conductas terapéuticas.

Masas anexiales de causas no ginecológicas son menos frecuentes y pueden obedecer a la patología de órganos adyacentes digestivos o urológicos.

## Diagnósticos diferenciales de masas anexiales

### Ginecológicas

#### *Benignas*

- Quistes funcionales
- Endometriomas
- Absceso tubo ovárico
- Teratomas maduros (dermoides)
- Cistoadenomas serosos
- Cistoadenomas mucinosos
- Hidrosalpinx
- Quistes paratubáricos
- Leiomiomas
- Anomalías mullerianas

#### *Malignas*

- Carcinoma epitelial
- Tumores de células germinales
- Tumores metastásicos
- Tumores de los cordones sexuales

## No ginecológicas

### Benignas

- Abscesos diverticulares
- Absceso apendicular o mucocele apendicular
- Tumores de la vaina neural
- Divertículos ureterales
- Riñón pélvico
- Divertículos de vejiga

### Malignas

- Cáncer gastrointestinal
- Sarcoma retroperitoneal
- Cáncer metastásico

## Marco teórico

Los anexos están formados por las trompas de Falopio, el ligamento redondo, los ovarios y las estructuras internas del ligamento ancho. Se entiende por *masa anexial cualquier tumoración de origen ginecológico*, procedente tanto de los ovarios como de las trompas.

Para valorar si una tumoración que se encuentra en la pelvis es de origen anexial, debemos tener en cuenta que el eje semiológico de la pelvis es el útero por lo que nos referimos a una *tumoración central* cuando es solidaria con los movimientos del cuello uterino, es decir presenta una maniobra de Halban positiva lo que nos orienta a origen uterino.

Planteamos entonces que una tumoración es *parauterina* si presenta surco de separación con el útero, maniobra de Halban negativa.

Una vez que llegamos al diagnóstico clínico de tumoración anexial debemos precisar su origen, pudiendo corresponder a una tumoración de trompa, ovario o para-ovario.

Dentro de los tumores que tienen su origen en la trompa de Falopio pueden ser de etiología infecciosa, gravídica o tumoral. Y dentro de los tumores de ovario debemos distinguir también su origen infeccioso, orgánico que puede ser benigno, maligno o *borderline* o funcional.

El *embarazo ectópico* se define como la implantación del embrión fuera de la cavidad endometrial. El sitio más frecuente de implantación es a nivel de la trompa y dentro de esta a nivel ampular. Con respecto a la clínica se presenta en una mujer en la edad reproductiva que presenta retraso menstrual y un test de embarazo positivo. La forma característica de presentación es una metrorragia gravídica de la primera mitad del embarazo que generalmente se acompaña de dolor abdominal.

La *enfermedad inflamatoria pélvica* se define como la infección del tracto genital superior (útero, trompas, ovarios e incluso peritoneo), producida generalmente por el ascenso de bacterias del tracto genital inferior. Dado que con frecuencia se asocia con infecciones por microorganismos transmitidos sexualmente, es considerada una ITS, y una enfermedad casi exclusiva de mujeres sexualmente activas. Esta puede comprometer las trompas determinando salpingitis (lo más frecuente), proceso inflamatorio a nivel trompas, lo que determina su dolor, inflamación y edema e incluso un proceso supurado a dicho nivel conocido como un piosalpinx. En cuadros más evolucionados la trompa puede formar parte de un proceso infeccioso adherencial, un absceso tubo-ovárico que involucra trompas y ovario.

Las tumoraciones originadas en el paraovario (ligamento redondo, ancho, o parametrio) representan el 5 a 20 % de las masas anexiales. Son

difícil de distinguir semiológicamente de la originadas en ovario por lo que muchas veces el diagnóstico es intraoperatorio. Aunque la degeneración neoplásica de estas tumoraciones es altamente infrecuente, cuando ocurre puede dar origen a tumores tanto de bajo como de alto grado. Su manejo es idéntico al ovario.

Como mencionamos anteriormente, el ovario puede presentar patología infecciosa, funcional u orgánica.

Con respecto a la patología funcional debemos destacar los *quistes funcionales de ovario*, son tumoraciones quísticas, homogéneas, habitualmente unilaterales y < 5 cm. Son planteables en mujeres en edad reproductiva, habitualmente son secundarios a trastornos hormonales o de la ovulación. Para plantear el diagnóstico de un quiste funcional, además de su aspecto ecográfico es de suma importancia la evolución en el tiempo. Se plantea que en las mujeres en edad reproductiva, un 75 % de los quistes de aspecto funcional desaparecen después de un ciclo. Se recomienda su seguimiento ecográfico en un tiempo aproximado de 3-6 meses, dependiendo del tamaño de la tumoración.

Los quistes funcionales pueden corresponder a quistes foliculares, quistes de cuerpo lúteo o tecaluteínicos. Suelen ser asintomáticos, aunque pueden determinar complicaciones agudas como hemorragias o rotura del quiste y en casos excepcionales determinar una torsión anexial.

En cuanto a la patología orgánica, son tumoraciones que pueden presentarse a cualquier edad, debiendo plantear etiología orgánica siempre, en la mujer en la postmenopausia. Pueden ser benignos (lo más frecuente > del 80 %) malignos o *borderline*. El diagnóstico definitivo es anatomo-patológico, si bien existen elementos clínicos y paraclínicos que orientan su naturaleza. Si se acompañan de ascitis, instalación rápida de la sintomatología o repercusión general orienta a naturaleza maligna. Los

tumores orgánicos de ovario pueden provenir de cualquiera de las estirpes celulares que se encuentran en el ovario.

Los *tumores epiteliales* corresponden al 90 % y la mayoría son benignos. Dentro de estos encontramos los *serosos* que pueden ser benignos o malignos, tumores *mucinosos*, de tipo endometroide, de *células claras* y *tumor de Brenner*.

Entre los tumores del estroma: específicos: benignos o malignos (tumores de la granulosa, tumores de la teca, o de los cordones sexuales), o inespecíficos: lipoma, tecoma, fibroma (1 %).

Los tumores de las células germinales se ven a edades más jóvenes, 20-30 años. Puede ser benignos, teratoma quístico maduro o malignos, teratoma quístico inmaduro o disgerminoma.

Otro tumor ovárico de origen orgánico que podemos encontrar es el *endometrioma* que es un quiste ovárico recubierto por tejido endometrial ectópico, característico de la endometriosis.

Además, se pueden encontrar tumores metastásicos que pueden tener origen digestivo (gástrico, constituye el tumor de Krukemberg, colo-rectal), endometrio o mama.

Los tumores de ovario *borderline* son tumores epiteliales que constituyen aproximadamente el 10-20 % de todas las neoplasias de ovario, como su término lo dice son tumores que clínicamente se comportan de forma intermedia entre tumores benignos y malignos. Histológicamente, esto se expresa por proliferación celular y atipia nuclear sin invasión destructiva del estroma. Los subtipos más frecuentes son los serosos y mucinosos. Tienen un pronóstico general muy bueno con una tasa de supervivencia a 10 años de 95 % independientemente del estadio.

El cáncer de ovario, definido como la neoplasia maligna de alguna de las células de este órgano, es el quinto en frecuencia en nuestro país (Uruguay), y tercero en mortalidad dentro de los genito-mamarios. Su incidencia aumenta luego de los 40 años. La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario son diagnosticada en estadios avanzados (estadio III-IV), donde la sobrevida a los 5 años es de 30-40 %, mientras que si el diagnóstico se hace en estadio I la sobrevida puede llegar a 80 %.<sup>(34)</sup>

Se pueden dividir en *primarios* o *secundarios*. Dentro de los primarios pueden ser según su tipo histológico epitelial, germinal y del estroma. Los secundarios o metastásicos pueden corresponder a tumores de Krukemberg, carcinoma colo-rectal, carcinoma de mama o de endometrio.

La estadificación es quirúrgica y anatomo-patológica según la FIGO 2018, y tiene implicancias diagnósticas y terapéuticas. Se dividen en:

- **Estadio I:** tumor limitado al ovario y dentro de este Ia-Ib y Ic (derrame quirúrgico, cápsula rota o presencia de células malignas en líquido de ascitis o lavado peritoneal).
- **Estadio II:** compromete uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
- **Estadio III:** metástasis ganglionares confirmadas.
- **Estadio IV:** metástasis a distancia.

## Factores de riesgo para cáncer de ovario

La edad es el factor independiente más importante para riesgo de cáncer de ovario que se incrementa después del inicio de la menopausia, con una edad media según estudios epidemiológicos de 63 años al momento del diagnóstico de cáncer de ovario y el 69,4 % de las pacientes tenía 55 años o más.<sup>(1)</sup>



La mayoría de las masas anexiales en la postmenopausia son benignas, como los cistoadenomas, pero el riesgo de malignidad es mucho mayor que en la pre-menopausia.<sup>(2)</sup> La historia familiar de cáncer de mama o de ovario es un factor personal de riesgo de cáncer de ovario muy fuerte.<sup>(3)</sup>

Es importante distinguir los antecedentes familiares de cáncer de ovario, de un síndrome de cáncer de ovario familiar. Para una mujer de 35 años con un miembro de la familia afectado, el riesgo de cáncer de ovario en la población general aumenta del 1,6 a un riesgo del 5 %.<sup>(4)</sup> Para una mujer con una mutación BRCA 1 el riesgo de por vida de cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal es de 41 a 46 % a la edad de 70 años.<sup>(5-8)</sup>

Para una mujer con una mutación BRCA2, el riesgo de por vida de cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal es de 10 a 27 % a los 70 años.<sup>(5-8)</sup>

El riesgo de cáncer de ovario hasta los 70 años para las mujeres con síndrome de Lynch es del 5 al 10 %.<sup>(7-9)</sup>

Los factores adicionales que aumentan el riesgo de cáncer de ovario incluyen nuliparidad, menarquia temprana, menopausia tardía, raza blanca, infertilidad primaria y endometriosis.<sup>(10-12)</sup>

## Valoración de una masa anexial

La mayoría de las masas anexiales son benignas, el objetivo principal en la evaluación diagnóstica es excluir la posibilidad de que se trate de un proceso maligno.

Se estima entre 4-6 % la probabilidad de encontrar malignidad en una masa anexial de aspecto no maligno.

La posibilidad de hallar incidentalmente en la anatomía patológica un proceso neoplásico maligno en una cirugía laparoscópica por tumoración anexial, oscila entre 0,4 a 2,9 %.

Se plantean dos problemas: no operar por exceso quistes funcionales que podrían regresar espontáneamente, pero también no pasar por alto un quiste ovárico orgánico potencialmente maligno.

El cáncer de ovario representa la causa principal de mortalidad por malignidades ginecológicas, con una supervivencia a 5 años del 40 %, especialmente relacionada con la poca capacidad de detección en etapas tempranas. No existe método de *screening* efectivo, que haya demostrado significancia clínica para detección de cáncer de ovario.

Debemos realizar una correcta anamnesis interrogando antecedentes personales y familiares.

Historia anterior de cáncer, uso actual o pasado de anticonceptivos orales o fármacos inductores de la ovulación, evolución del crecimiento de la masa, signos y síntomas acompañantes que sugieran malignidad como anorexia, pérdida de peso y distensión abdominal. Se tendrá en cuenta también la historia familiar de cánceres asociados: colon, mama, mutaciones del BRCA.

## Evaluación general

### Examen físico

El examen físico debe comenzar con la evaluación de los signos vitales y de la apariencia física general. Un ginecólogo entrenado ve signos en las pacientes que una persona común no detecta. Interrogar y escuchar a la mujer que tenemos enfrente nos hace entrar en su estado de ánimo. Si la

mujer tiene una masa anexial sintomática o se descubre casualmente en imágenes, el examen físico completo debe incluir palpación de la región cervical, supraclavicular y ganglios linfáticos de la ingle, auscultación pulmonar, palpación y auscultación abdominal, y examen pélvico, con inspección visual de periné, cuello uterino, vulva y vagina y palpación bimanual, con tacto recto vaginal.

Aun con la capacidad limitada del examen pélvico sobre todo en las mujeres con índice de masa corporal superior a 30<sup>(17)</sup> aún bajo anestesia general, el hallazgo de una masa firme, irregular, ascitis, nódulos, bilateral debe encender una luz roja.

La exploración física será de importancia en la evaluación inicial de la paciente. Realizaremos una exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis o tamaño de las masas anexiales. Examen recto-vaginal para documentar la posible presencia de tumoraciones anexiales, evaluando la ocupación del fondo de sacos vaginales, grado de movilidad o fijación de éstas, así como signos de infiltración del fondo de saco de Douglas.

Se podrán distinguir características clínicas de la tumoración que puede orientar el origen.

En cuanto a la situación, las tumoraciones de trompa habitualmente caen hacia atrás, puede ser tactadas a nivel del fondo de saco de Douglas, mientras que las de ovario habitualmente crecen y caen hacia el fondo de saco anterior.

En cuanto a los límites, debemos valorar si son bien o poco definidos. En lo que respecta al tamaño, las trompas generalmente son pequeñas no alcanzan grandes tamaños, que si pueden tener las tumoraciones de ovario dependiendo del tiempo de evolución y del tipo de tumor de ovario.

Se podrá valorar además la forma teniendo en cuenta que las tumoraciones de trompas son más alargadas dado su estructura, las de ovario son redondeadas, polilobulada, irregular.

En cuanto a la superficie se plantea que la tumoración de ovario puede ser irregular. Se deberá valorar también la consistencia que puede ser quística, solido quística o sólida.

Valoraremos además la movilidad que puede variar según la etiología y la presencia o no de adherencias y/o infiltración de estructuras u órganos vecinos, y también la sensibilidad es decir de presentar una masa palpable ver es dolorosa o no.

## **Ecografía**

La ecografía deberá ser uno de los primeros estudios a solicitar ante la sospecha de una masa anexial, como sabemos es un método de bajo costo, técnicodependiente que valora de forma eficiente la pelvis de la mujer.

Se plantea en algunos estudios que tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 90 % para el diagnóstico de malignidad, en especial si se asocia a tecnología 3D y Doppler.

La vía abdominal es la de elección para la evaluación de las grandes masas; en el resto de los casos la transvaginal aporta una mayor resolución.

La ultrasonografía abdominal es una útil herramienta cuando las estructuras pélvicas son alteradas por cirugía previa, cuando las masas se extienden más allá de la pelvis, o si la ecografía transvaginal no se puede realizar.

Las características morfológicas que hay que detallar incluyen el tamaño del tumor, el número de lóbulos y septos, la ecodensidad general y la detección de excrecencias papilares.

El examen ecográfico debería establecer las medidas, la composición de la masa (sólido, quística o mixta), la presencia o ausencia de septos, nódulos de pared, excrecencias papilares o líquido libre en la pelvis.

El Doppler color ultrasonográfico es útil para evaluar las características vasculares de las lesiones pélvicas.

El estudio de la onda de flujo vascular de los vasos existentes en la tumoración mediante velocimetría Doppler nos puede aportar información sobre la existencia de neovascularización atípica de los procesos malignos. En general, los vasos neoformados producidos en el seno del tumor se caracterizan por índices de resistencia muy bajos, menores de 0,3 e índices de pulsatilidad menores de 1. Por tanto, la demostración de vasos neoformados hace más probable la naturaleza maligna del tumor.

La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) no se recomiendan en la evaluación inicial de las masas anexiales. La RM es útil para diferenciar el origen de masas anexiales que no son claramente de origen ovárico, especialmente leiomiomas.<sup>(22, 23)</sup> En general es capaz de reconocer mejor la enfermedad que la TAC con mayor eficacia en el reconocimiento de la afectación ganglionar. El uso de gadolinio y la capacidad de suprimir la densidad grasa ha mejorado su sensibilidad. La definición de los planos entre órganos es mucho mayor que con TAC o ultrasonidos.

Una TC puede detectar ascitis, metástasis omentales, implantes peritoneales, ganglios linfáticos pélvicos o para-aórticos, hepatomegalia,

metástasis hepáticas, uropatía obstructiva. Además de la posibilidad de establecer un primario como páncreas o colon.<sup>(24)</sup>

En el estudio ecográfico hay múltiples sistemas de valoración del índice de riesgo mediante la puntuación de los parámetros morfológicos (*score* de IOTA, *score* de Jacobs y algoritmo ROMA). Uno de los *scores* más utilizado en nuestro medio es el IOTA, que tiene en cuenta los hallazgos ecográficos y aspectos clínicos de la paciente.

Resulta fundamental que la valoración de dichas masas se realice siempre por los mismos especialistas.

IOTA REGLAS US PARA CLASIFICACIÓN DE MASAS ANEXIALES COMO BENIGNAS O MALIGNAS	
Benigno	Maligno
Quiste unilocular	Tumor sólido irregular
Presencia de componente sólido < 7 mm	Ascitis
Presencia de sombra acústica	Al menos cuatro estructuras capilares
Tumor liso multilocular con diámetro mayor < 10 cm	Tumor sólido irregular multilocular con diámetro > 10 cm

SCORE DE IOTA

### Exámenes de laboratorio

Pueden orientar sobre la etiología de una masa pélvica, descartando un embarazo con la gonadotrofina coriónica subunidad beta, en mujeres en edad reproductiva.

Si sospechamos etiología infecciosa, hemograma completo, pruebas para detección de gonorrea o clamidia.

Orina y fecatest para detección de sangre fecal.

## **Marcadores tumorales**

Los marcadores tumorales incluyen otro pilar en la evaluación de una masa anexial.

La búsqueda de marcadores tumorales confiables es una constante en oncología, sin embargo, resulta muy difícil encontrar marcadores que cumplan todas las condiciones necesarias (altamente específicos del tumor en cuestión, reflejar cuantitativamente el volumen tumoral y ser producidos siempre en cantidad suficiente para permitir la detección de enfermedad mínima en forma rápida fácil y económica).

En el cáncer de ovario ningún marcador cumple con estas características. De todas formas, son tres los que se usan con mayor frecuencia: CA 125, CA 19-9 y CEA.

Los marcadores tumorales son moléculas que aparecen como resultado de la presencia de un tumor.

Pueden ser originadas en el propio tumor (por ejemplo, antígenos de superficie), o producidas por tejidos adyacentes como respuesta a esa presencia (por ejemplo, proteínas de reacción inmune, proteínas de interacción con la matriz extracelular).

El antígeno tumoral 125 (CA 125) es el marcador más a menudo asociado a la patología ovárica; sin embargo, la especificidad del CA 125 en la premenopausia es baja debido a que está incrementado en condiciones benignas como la endometriosis, miomas y enfermedad inflamatoria pélvica. Valores por encima de 200-300 µg/ml resultan más sospechosos de malignidad.

En la posmenopausia, la elevación del CA 125 es más específica de malignidad, aunque sólo está aumentado en menos de la mitad de los casos en estadios precoces.

Otros marcadores tumorales que se utilizan son el CA 19-9, siendo más inespecífico que el CA 125 y aumenta con mayor frecuencia en los tumores mucinosos.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es otro marcador que se utiliza en la valoración de estas pacientes, el aporte de este marcador es variable dado que se puede encontrar aumentado hasta en un 25 % de las pacientes con cáncer de ovario, pero su valor aislado no tiene mayor utilidad.

En mujeres premenopáusicas deberemos solicitar además la alfafetoproteína, lipoproteínas de baja densidad (LDH) y beta-HCG.

El HE4 (proteína del epidídimo humano 4) es una glicoproteína, de función normal aún no clara que se expresa en forma aumentada en tumores serosos y endometroide, mientras que típicamente los niveles en el tejido normal son muy bajos. Se eleva con menor frecuencia en patología benigna y cuando se asocia al CA 125 tiene mayor especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario.

Se plantea que los marcadores tumorales tienen utilidad en el seguimiento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario para valorar la respuesta al tratamiento, en especial el CA 125.



**Table 2. Serum Biomarkers in Ovarian Germ Cell Tumors** ↵

	$\beta$ -hCG	AFP	LDH	CA 125
Dysgerminoma	+	-	+	-
Endodermal sinus tumor	-	+	-	-
Choriocarcinoma	+	-	-	-
Immature teratoma	-	+	+	+
Embryonal carcinoma	+	+	-	-

Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; CA, cancer antigen; LDH, lactate dehydrogenase.

### Test multimodales

Se han desarrollado algoritmos de diagnóstico que incorporan marcadores séricos, información clínica y ecografía.<sup>(32)</sup>

El índice de malignidad se calcula utilizando el nivel sérico de CA 125 (U/ml), la ecografía (expresando los resultados en puntuación de 0,1 o 3 dependiendo de los hallazgos) y el estado biológico menopausia (1 si es premenopáusica y 3 si es postmenopáusica).

Una revisión sistemática encontró una puntuación del índice de riesgo de malignidad de 200 (TABLA 1) para tener una sensibilidad estimada agrupada de 78 % (95 % intervalo de confianza [IC], 71-85 %) y una especificidad de 87 % (IC 95 %, 83-91 %).<sup>(15)</sup>

**Table 1. Serum Biomarker and Multimodal Test Results Considered Abnormal in Women With Adnexal Masses\*** ↵

Test	Premenopausal	Postmenopausal
CA 125	— <sup>†</sup>	> 35 U/mL
MIA	≥ 5.0	≥ 4.4
ROMA	≥ 1.31	≥ 2.77
RMI	> 200	> 200

## Manejo laparoscópico de las masas anexiales

Por mucho tiempo la laparotomía fue la vía de abordaje más frecuente a utilizar, dado el temor a que la lesión corresponda a cáncer de ovario y exista la necesidad de realizar protocolo de estadificación.

En el pasado la laparotomía era considerada como el tratamiento de elección hasta que el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva ha permitido un cambio de conducta aceptando hoy la laparoscopia como una alternativa segura y efectiva.

La laparoscopia como la histeroscopia se han convertido en el estándar terapéutico en el tratamiento de elección de múltiples patologías, entre ellas masas anexiales benignas y embarazo ectópico.

Hoy día se acepta universalmente la vía laparoscópica como abordaje inicial de las masas anexiales de características ecográficas benignas. Respecto a las masas anexiales complejas o dudosas tras el estudio preoperatorio, existe un amplio consenso para establecer la vía laparoscópica de inicio puesto que un alto porcentaje resulta benigno y la vía laparotómica de entrada supondría un sobretratamiento.

La visión de la resolución laparoscópica permite detectar en los casos de cáncer de ovario lesiones de 1 mm que son invisibles en estudios de imagen o difíciles de ver incluso en una laparotomía. Permite además una buena exploración del abdomen superior, superficie hepática y zonas subdiafragmáticas.

Comparado con la laparotomía, se ha demostrado que está asociada con menor dolor postoperatorio, menor incidencia de fiebre y dehiscencia de la herida; tiempos de recuperación más cortos y retorno laboral precoz, además de menor estancia hospitalaria, menor tasa de readmisión, mejor visión panorámica en la exploración y menor costo.

Los principales aspectos a tomar en cuenta al considerar la laparoscopia quirúrgica como una alternativa razonable en la valoración de pacientes con lesiones ováricas son el estudio cuidadoso preoperatorio y los pasos obligados durante el intraoperatorio para detectar patología maligna.

Los objetivos de la cirugía, como tratamiento para varios tipos de cáncer, incluyen citorreducción óptima, estadificación quirúrgica adecuada, exploración directa por parte de los operadores y menor morbilidad operatoria. Debido a estas características específicas, hasta hace poco, sólo se han realizado abordajes quirúrgicos por laparotomía realizado para el tratamiento de cánceres ginecológicos, independientemente de la etapa y los tipos de cáncer. Recientemente, con mejoras en la experiencia quirúrgica con instrumentación óptima, ha aumentado el interés en la cirugía mínimamente invasiva (CMI).

Las cirugías laparoscópicas se han convertido en un enfoque comúnmente utilizado, en lugar de laparotomía, en el campo ginecológico.

La tendencia de la CMI se ha destacado cada vez más no solo en afecciones ginecológicas benignas, pero también cánceres ginecológicos.

En la actualidad, muchos cirujanos han intentado reducir el número y tamaño de los puertos en la cirugía laparoscópica para reducir la morbilidad y mejorar los resultados estéticos, utilizando por ejemplo un sistema de acceso de dos puertos (TPA). Este sistema consta de un sistema de puerto único multicanal en el ombligo, y un trocar auxiliar de 5 mm en la zona suprapúbica.

## Masa anexial y embarazo

En la mayoría de los casos clínicos el manejo es expectante, dado que solamente el 1-2 % de las masas anexiales diagnosticadas durante el embarazo, son malignas.

Indicación de intervención quirúrgica durante la gestación: persistencia de las masas con un tamaño mayor de 5 cm.

Sospecha de malignidad: aproximadamente 10 % de las masas anexiales operadas durante el embarazo son malignas, siendo los tipos de tumor más frecuente de células germinales o de bajo potencial de malignidad.

Tamaño suficiente que pueda producir complicación (rotura o torsión), o dificultades obstétricas (tumor previo).

En caso de indicación de cirugía, debería realizarse en lo posible al comienzo del segundo trimestre para disminuir las complicaciones en el embarazo en curso. Debe tenerse en cuenta que, en principio, el embarazo no constituye contraindicación para el empleo de la laparoscopia como vía de acceso.

## Manejo de masas anexiales en adolescentes

No difiere al manejo en la mujer en la premenopausia, pero se prioriza la conducta conservadora para preservar la fertilidad.

La aspiración de masas anexiales puede ser apropiada en casos de abscesos tubo-ováricos siempre con antibióticoterapia previa y en el diagnóstico de sospecha de cáncer avanzado donde se plantea neoadyuvancia.

No hay otras indicaciones de punción de masas anexiales y están contraindicadas por la posibilidad de malignidad, por lo que ante

cualquier sospecha se prefiere la remoción entera de la tumoración y en el caso de laparoscopia, extracción en bolsa.

La torsión anexial en mujeres con deseo gestacional procurará la reducción de la torsión y la quistectomía conservadora con muestra para anatomía patológica.

Como mencionamos anteriormente el objetivo de la valoración de las masas anexiales es llegar a un diagnóstico preoperatorio lo más preciso posible en cuanto al tipo de tumoración que se trata y así poder definir vía de abordaje y procedimiento a realizar.

Previo al inicio de la cirugía es de suma importancia explicarle a la paciente el procedimiento que vamos a realizar y las distintas opciones terapéuticas que van a depender de los hallazgos intraoperatorios, siendo de suma importancia que la paciente comprenda que puede ir desde un plan mínimo como lo es la quistectomía hasta una cirugía estadificadora y citorreductora.

La laparoscopia permite estudiar las características morfológicas de la tumoración, así como explorar el resto de la cavidad pélvica y abdominal, todo ello encaminado a hacernos una idea más precisa de la naturaleza de dicha masa.

En cuanto al manejo quirúrgico de patología infecciosa, debe ser individualizado y lo más conservador posible.

Se plantea tratamiento quirúrgico en caso de mala evolución, sospecha de pelvi-peritonitis y absceso tubo-ovárico: mayor a 8 cm, rotura, aumento de tamaño.

El plan quirúrgico puede ir desde tratamiento básico conservador hasta radical.

- **Conservador:** drenaje del absceso
- **Radical:** salpingectomía o anexectomía unilateral o bilateral con o sin salpingectomía contralateral
- **Sepsis:** histerectomía + anexectomía bilateral

En caso de embarazo ectópico se realizará una laparoscopia diagnóstica para confirmar el EE que servirá para decidir acerca de la radicalidad de la intervención.

Las técnicas posibles son: salpingectomía y salpingostomía.

Muchos estudios aleatorizados han comparado la cirugía abierta con la vía laparoscópica, y esta última resultaba más corta, con menos sangrado, más corta estancia y requería menos analgesia.

Las técnicas de la vía abierta no difieren de las descritas para la vía laparoscópica salvo el abordaje. No hubo diferencias en cuanto a la tasa de permeabilidad tubárica y los embarazos intrauterinos fueron similares en ambos grupos, con una menor reincidencia de EE en el grupo laparoscópico.

Por otro lado, la salpingostomía laparoscópica fue menos eficaz en la eliminación completa del EE que el abordaje laparotómico, hecho reflejado en unas tasas mayores de trofoblasto persistente.

En cuanto a tumoraciones de ovario de patología no infecciosa con criterios de benignidad, podemos diferenciar los siguientes:

Aspecto laparoscópico de un quiste funcional de ovario: cápsula lisa, superficie blanca nacarada. Ausencia de vascularización capsular o tipo coraliforme. Ligamento útero-ovárico normal. Pared quística fina. Líquido intraquístico amarillento. Aspecto retinoide de la pared interna del quiste.

Los hallazgos laparoscópicos que podemos encontrar ante un quiste orgánico son: ligamento útero-ovárico alargado, pared quística gruesa, vascularización en peine.

Como características morfológicas de una tumoración maligna, podemos destacar las siguientes: multiloculación y/o patrón externo irregular, excrecencias papilares intraquísticas o extraquísticas, neovascularización anárquica capsular. Invasión de estructuras vecinas. Líquido endoquístico oscuro, sanguinolento o mucinoso espeso. Bilateralidad y presencia de ascitis.

Llegados a este punto, con los datos del estudio preoperatorio (historia clínica detallada, examen físico, estudio ecográfico, marcadores tumorales, y RM de ser necesario), junto con la edad de la paciente y las características morfológicas macroscópicas de la tumoración, estaremos en disposición de establecer una aproximación acerca de la naturaleza de dicha tumoración que podrá ser de aspecto benigno, sospecha de malignidad o una masa con signos marcados de malignidad.

## Masa de aspecto benigno

De plantear una masa anexial de aspecto benigno se plantea la vía laparoscópica. Las opciones quirúrgicas son las siguientes:

**Aspiración:** como tratamiento único no es recomendable por el alto número de recidivas que presenta, porque existe el riesgo hipotético de diseminación de células malignas en la cavidad abdominal y porque, además, los resultados del examen citológico del líquido aspirado no se correlacionan bien con los hallazgos histológicos.

**Quistectomía:** en mujeres con paridad no satisfecha idealmente una quistectomía ovárica para mantener la función hormonal y reproductiva.

Lo ideal es que se extirpe el quiste intacto, porque además de facilitar su disección, prevenimos efectos indeseables secundarios a su rotura: posible peritonitis química, diseminación de células malignas o implantes en zonas de inserción de los trócares. Se realizará quistectomía abierta (abrir el quiste, aspirar el contenido y extraer la cápsula posteriormente) en casos de endometriomas y quistes simples gigantes.

**Ooforectomía:** de elección en pacientes con deseos genésicos cuando no es posible la realización de quistectomía por cuestiones técnicas o bien por indicación de las características de la tumoración.

**Anexectomía:** en el caso de pacientes peri/posmenopáusicas es la opción quirúrgica de elección, hay que tener en cuenta la edad de la paciente, el tamaño de tumor, las dificultades técnicas que se presenten. Se enviará la pieza a estudio extemporáneo.

## Masa sospechosa de malignidad

Cuando hay sospecha de malignidad, la laparoscopia tendrá un rol sustancial en explorar la cavidad abdomino-pélvica, tomar citología peritoneal y reseca la lesión ovárica cuidando de no abrir la cápsula, para obtener una biopsia.

De esta forma la paciente tendrá la opción de ser derivada a un centro oncológico especializado para su posterior estadificación o citorreducción con un adecuado diagnóstico, o continuar y completar la cirugía si ya se encuentra en este centro.

Se continuará por la vía laparoscópica, cumpliendo una serie de requisitos de obligado cumplimiento: lavado peritoneal o aspiración de líquido de ascitis existente, inspección de la cavidad abdominal, biopsia de



lesiones sospechosas, extirpación de tumor en bolsa protegida, sin romper, estudio anatomopatológico intraoperatorio.

En caso de diagnóstico de malignidad, se podrá continuar la cirugía por vía laparoscópica de contar con equipo capacitado. En este caso la laparoscopia tendrá un primer rol diagnóstico y un segundo rol estadificador.

En estadio inicial del cáncer de ovario, se requiere un estadiaje quirúrgico completo.

Típicamente incluye histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, omentectomía, biopsias peritoneales, disección ganglionar pélvica y para-aórtica y lavados peritoneales.

La estadificación laparoscópica consiste en definir la extensión de la enfermedad a través de una secuencia estandarizada: tomar muestra de líquido de ascitis o lavado peritoneal, realizar inspección de pelvis y locorregional, visualización del apéndice, control de las goteras y colon, valorar hígado y su pedículo, diafragma, estómago y epiplón menor, epiplón mayor y delgado.

Se procederá a una cirugía de citorreducción óptima (resección completa de la enfermedad sin tumor residual macroscópico) de ser posible valorando los criterios de reseabilidad, que podrá ser por vía laparoscópica en los estadios iniciales de cáncer de ovario.

Si prevemos la imposibilidad de extracción íntegra de la tumoración (tumoración sólida grande o asociada a proceso adherencial), se valorará la conversión a laparotomía.

Estudios publicados demuestran que la tasa de recurrencia, el tiempo de supervivencia y el tiempo de vida libre de enfermedad son similares en laparoscopia como en laparotomía, debemos tener en cuenta que, si bien

la comparación se basa en estudios de bajo nivel de evidencia como reporte de casos, serie de casos o estudios de cohortes, siendo limitados, sugieren iguales resultados oncológicos postoperatorios. Sin embargo, la cirugía laparoscópica permanece controversial y es que la mayor preocupación radica en la certeza de la estadificación quirúrgica, el derrame tumoral y metástasis en los puertos de entrada.

La estadificación quirúrgica laparoscópica del cáncer inicial de ovario parece factible y sin compromiso de supervivencia cuando es realizado por oncólogos ginecólogos experimentados en laparoscopia avanzada.

## **Masa con signos marcados de malignidad**

El manejo estándar del cáncer de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción óptima y la quimioterapia adyuvante en base a platino, ya que ha demostrado un aumento de la supervivencia. Por otro lado, la quimioterapia neoadyuvante asociada a la citorreducción de intervalo, parece ser la mejor alternativa en pacientes con tumores irreseccables en primera instancia.

La cirugía inicial para el cáncer de ovario tiene como objetivo el diagnóstico histológico, la estadificación y la citorreducción.

El rol de la laparoscopia en etapas localmente avanzadas consiste en la estadificación y la evaluación de la resecabilidad del tumor y la posibilidad de conseguir una citorreducción óptima, así como también realizar un diagnóstico histológico en los casos que pase a neoadyuvancia.

Los criterios laparoscópicos para evaluar la citorreductibilidad son la extensión del compromiso tumoral a nivel intestinal y mesenterio, la presencia de compromiso tumoral extenso en el pedículo hepático, masivo compromiso del diafragma y carcinomatosis peritoneal.

En el 2013, **FAGOTTI** publicó un trabajo de estadificación laparoscópica y manejo del cáncer epitelial avanzado donde otorga puntajes a cada uno de los siguientes: carcinomatosis peritoneal, compromiso del diafragma, compromiso del mesenterio, compromiso del epiplón o de la curvatura mayor del estómago, compromiso del intestino que amerite resección, compromiso de la superficie del hígado mayor a 2 cm, se suman los puntos obtenidos y se obtiene el valor de índice predictivo. Si el resultado es menor a 8 es planteable la citorreducción óptima.

En el caso del cáncer avanzado de ovario, la laparotomía sigue siendo la indicación quirúrgica, aunque cada vez hay más publicaciones de las ventajas de la laparoscopia con iguales resultados oncológicos. Sin embargo, estos estudios todavía son de bajo nivel de evidencia.

Las normas de actuación para tratar de evitar los potenciales riesgos de diseminación por la punción-rotura de una tumoración maligna de ovario son las siguientes:

- Anexectomía en lugar de punción, con extracción protegida en bolsa
- Lavado profuso con suero fisiológico en caso de derrame del contenido de la tumoración a la cavidad abdominal
- Lavado en la zona de incisión de trócares con povidona yodada
- Extirpación de peritoneo de dicha zona en el momento de la posterior laparotomía
- En caso de protocolo de quimioterapia neoadyuvante, ésta se debe instaurar con la mayor celeridad posible

En el manejo de una masa anexial con sospecha de malignidad es de suma importancia su extracción en forma íntegra y en bolsa, debido a que

la rotura de una masa maligna en la cavidad abdominal nos hace pasar de un estadio de cáncer de ovario IA a estadio IC.

## Conclusiones

Resulta fundamental el manejo preoperatorio de masas anexiales con una cuidadosa evaluación, tomando en cuenta edad de la paciente, antecedentes personales, factores de riesgo para patología maligna, hallazgos ecográficos, marcadores tumorales, y estudios de imagen más específicos como la resonancia magnética de ser necesario con el objetivo de llegar a un diagnóstico lo más preciso posible previo a la cirugía.

Ante un hallazgo de una masa anexial será de suma importancia explicarle a la paciente de forma clara las posibilidades quirúrgicas que se pueden presentar en el intraoperatorio.

La laparoscopia es una vía segura, con una baja tasa de complicaciones en manos de personal debidamente entrenado para abordar masas anexiales sugerentes de benignidad.

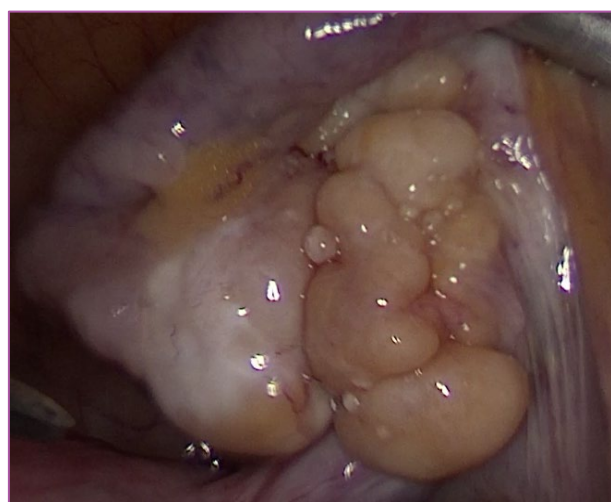
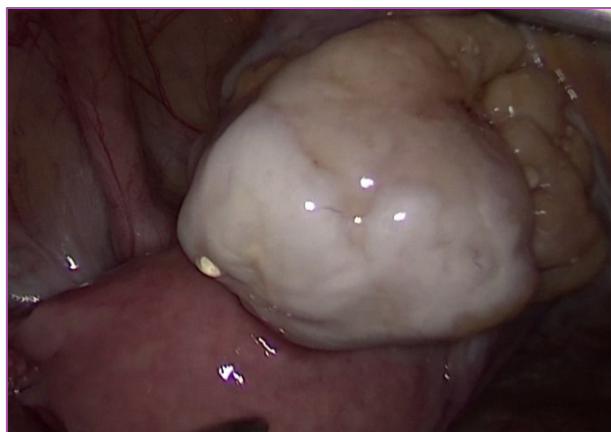
El tratamiento laparoscópico de las masas anexiales ofrece no solo resultados equivalentes, sino también ventajas sobre el manejo tradicional por laparotomía cuando se realiza en centros con experiencia en la técnica; es necesario, sin embargo, realizar estudios de mayor extensión. El mejor laparoscopista es aquel que conoce la técnica, sabe hasta dónde llega su capacidad de resolución y se comporta con prudencia ante hallazgos imprevistos.

En los últimos años se han realizado estudios con importante impacto estadístico que avalan el abordaje laparoscópico no solo como una opción equivalente al tratamiento por laparotomía, sino con ventajas particularmente en su utilidad para la estadificación y para identificar

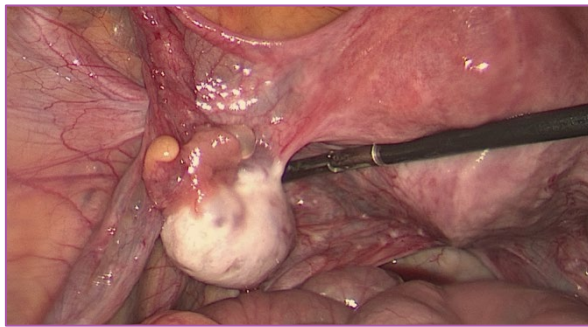
lesiones que pueden no ser detectadas, sobre todo en localizaciones anatómicas de difícil visualización como las áreas subdiafragmáticas, los espacios obturadores y los fondos de saco anterior y posterior.

La cirugía laparoscópica ha incrementado su uso en la ginecología oncológica y se han encontrado múltiples utilidades como una herramienta útil para la resección, un método para evaluar un *second look* y un método para selección de casos para citorreducción primaria o recurrente.

## Anexo de imágenes



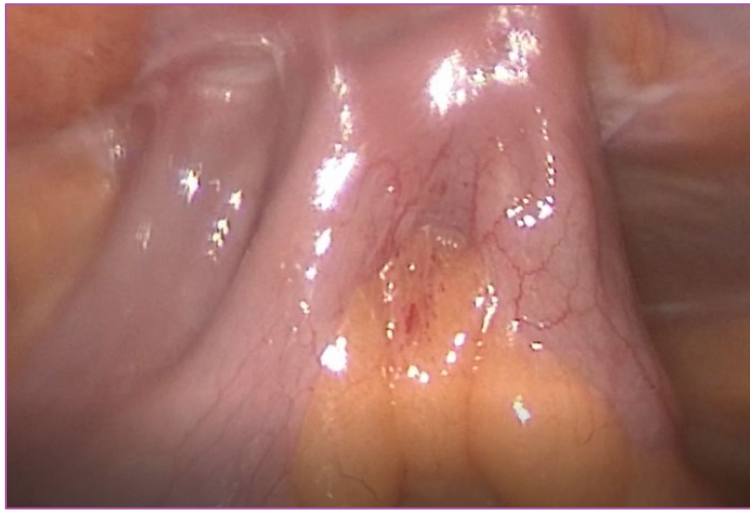
FIBROTECOMA DE OVARIO



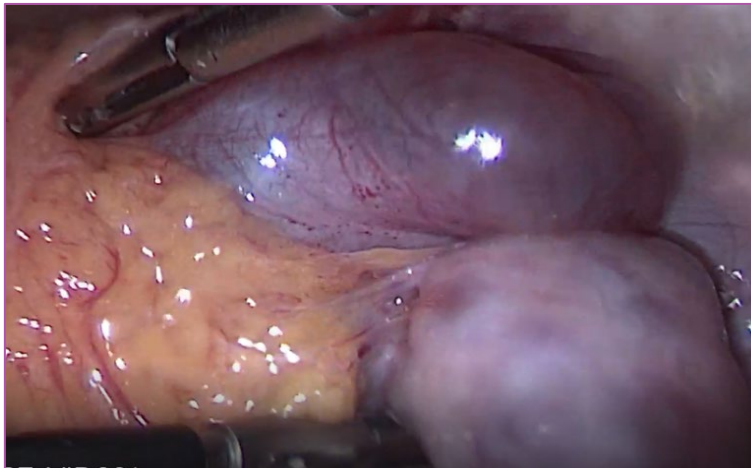
ENDOMETRIOMA CON FOCOS EN CÁPSULA



HEMOPERITONEO POR ROTURA DE EMBARAZO ECTÓPICO



ADHERENCIAS DE DELGADO A CICATRIZ UMBILICAL DE LAPAROSCOPIA ANTERIOR

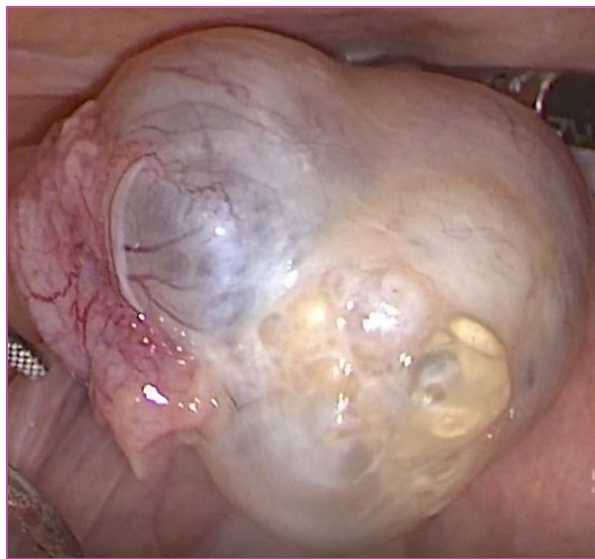


HIDROSALPINX

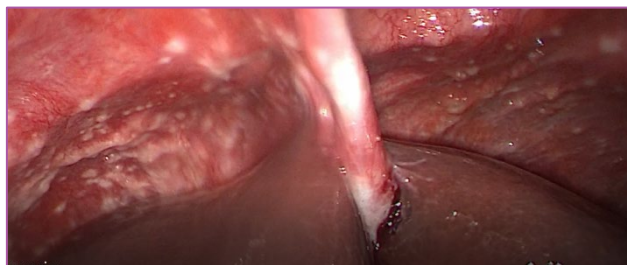




TUMOR MUCINOSO DE OVARIO

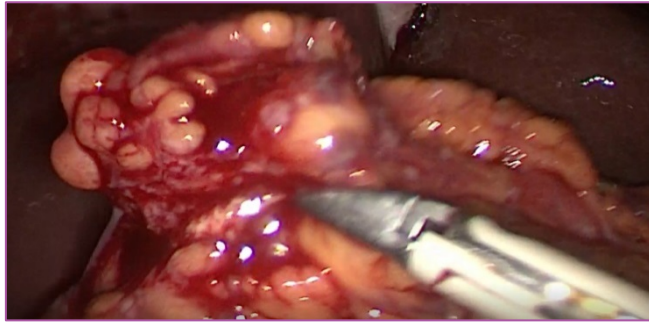


*BORDERLINE* DE OVARIO

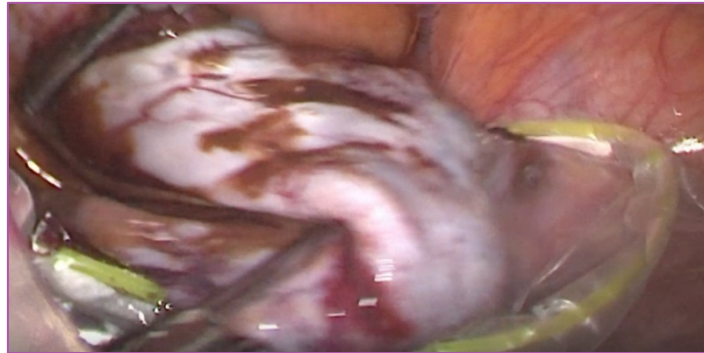


CARCINOMATOSIS PERITONEAL

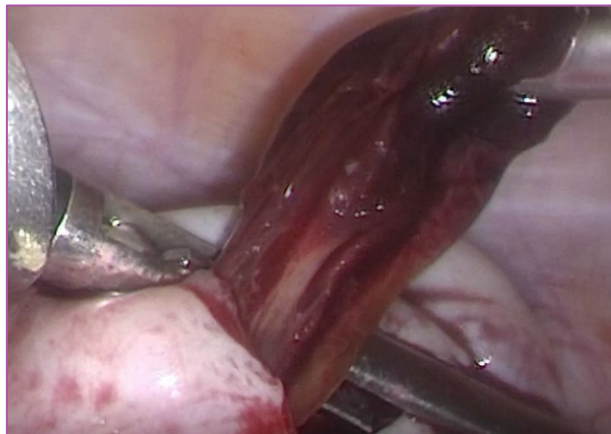




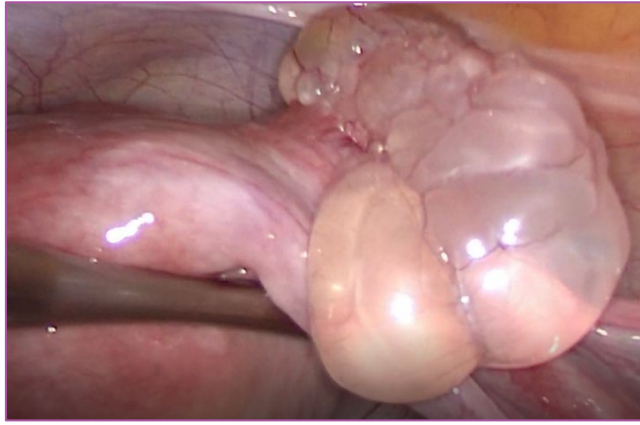
INFILTRACIÓN EPIPLÓN MAYOR DE CÁNCER DE OVARIO



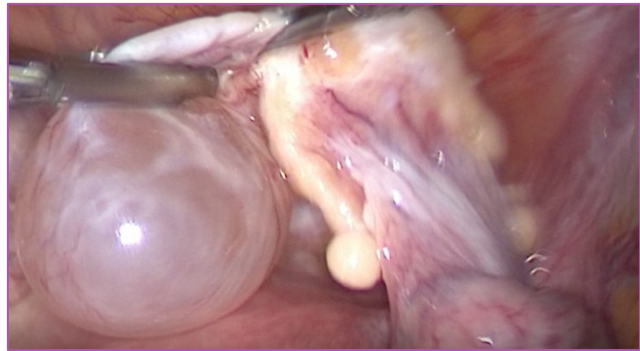
EXTRACCIÓN EN BOLSA



EXTRACCIÓN DE CÁPSULA DE ENDOMETRIOMA



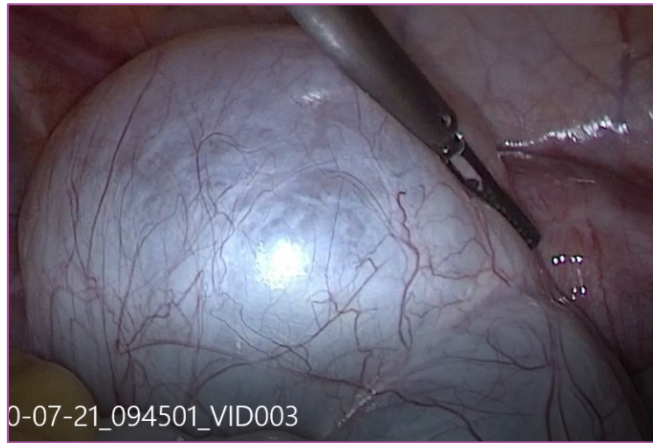
QUISTE LIGAMENTO REDONDO



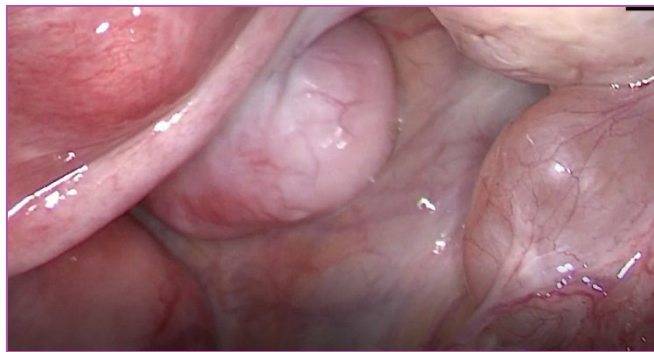
QUISTE SEROSO DE OVARIO



DERMOIDE



QUISTE SEROSO DE OVARIO



MIOMA DEL DOUGLAS

## Bibliografía

- (1) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BISHOP K, ALTEKRUSE SF, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2013*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2016. <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013)>
- (2) KINKEL K, LU Y, MEHDIZADE A, PELTE MF, HRICAK H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—metaanalysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2005;236:85-94. <<https://doi.org/10.1148/radiol.2361041618>>
- (3) AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts and figures 2016*. Atlanta (GA): ACS; 2016. <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>>

- (4) KERLIKOWSKA K, BROWN JS, GRADY DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol.* 1992;80:700–707.
- (5) LANCASTER JM, POWELL CB, CHEN LM, RICHARDSON DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. SGO Clinical Practice Committee. *Gynecol Oncol.* 2015;136:3–7. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>>
- (6) FORD D, EASTON DF, STRATTON M, NAROD S, GOLDFAR D, DEVILEE P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676–689. <<https://doi.org/10.1086/301749>>
- (7) ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S, RISCH HA, EYFJORD JE, HOPPER JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117–1130. <<https://doi.org/10.1086/375033>>
- (8) KING MC, MARKS JH, MANDELL JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. New York Breast Cancer Study Group. *Science.* 2003;302:643–646. <<https://doi.org/10.1126/science.1088759>>
- (9) ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1042–1054. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000456325.50739.72>>
- (10) BRINTON LA, LAMB EJ, MOGHISSI KS, SCOCCIA B, ALTHUIS MD, MABIE JE, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril.* 2004;82:405–414. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.109>>
- (11) WU AH, PEARCE CL, TSENG CC, PIKE MC. African Americans and Hispanics remain at lower risk of ovarian cancer than non-Hispanic whites after considering nongenetic risk factors and oophorectomy rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1094–1100. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0023>>
- (12) WENTZENSEN N, POOLE EM, TRABERT B, WHITE E, ARSLAN AA, PATEL AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2888–2898. <<https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.8178>>
- (13) Committee Opinion No. 478: Family history as a risk assessment tool. *Obstet Gynecol.* 2011;117:747–750. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318214780e>>

- (14) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington (PA): NCCN; 2016. <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)>
- (15) Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;117:742–746. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31821477db>>
- (16) OTTOLINA J, FERRANDINA G, GADDUCCI A, SCOLLO P, LORUSSO D, GIORDA G, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol.* 2015;136:230–234. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.016>>
- (17) PADILLA LA, RADOSEVICH DM, MILAD MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:84–88. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.09.015>>
- (18) LENTZ GM, LOBO RA, GERSHENSON DM, KATZ VL, editors. *Comprehensive gynecology*. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Mosby; 2012.
- (19) AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE (AIUM). Practice Parameter for the performance of ultrasound of the female pelvis. Laurel (MD): AIUM; 2014. <<http://www.aium.org/resources/guidelines/femalePelvis.pdf>>
- (20) GRAB D, FLOCK F, STOHR I, NUSSLE K, RIEBER A, FENCHEL S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol.* 2000;77:454–459. <<https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5768>>
- (21) SOHAIB SA, MILLS TD, SAHDEV A, WEBB JAW, VANTRAPPEN PO, JACOBS IJ, REZNEK RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol.* 2005;60:340–348. <<https://doi.org/10.1016/j.crad.2004.09.007>>
- (22) ANTHOULAKIS C, NIKOLOUDIS N. Pelvic MRI as the «gold standard» in the subsequent evaluation of ultrasound indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2014;132:661–668. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.10.022>>
- (23) ALVAREZ SANTIN C, ACHARD ALGORTA A. Temas de actualización en patología ovárica.
- (24) CLARKE PEARSON DL, SOPER JT (eds.). *Manejo del Cáncer Ginecológico. Identificación, diagnóstico y tratamiento*; 2011.



- (25) PAK J, NAM EJ, WOOK JUNG Y, HUI LEE S, HOON KIM J, TAE KIM Y, WUN KIM S. Two-Port Access Staging Laparoscopy for Gynecologic Cancers: A Pilot Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010;20(4):347-353. <<https://doi.org/10.1089/lap.2009.0456>>
- (26) JAHAN S, MAHMUD N, MONDAL SK, DAS T, AKTER N, NAHAR S, HABIB SH, SAHA S. Laparoscopic Surgery for Large Benign Ovarian Cysts: Experience in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *J Gynecol Surg*. 2011;27(2). <<https://doi.org/10.1089/gyn.2010.0018>>
- (27) FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA (FLASOG). *Cirugía Mínimamente Invasiva en Ginecología*. Capítulo 47 y 48.
- (28) NAJI O, HUSSAIN A, ABDALLAH Y. Incidental finding of huge ovarian borderline mucinous tumour during management of laparoscopic gastric banding port infection. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(2):212-213. <<https://doi.org/10.3109/01443610903477507>>
- (29) Sarubbo B. Masas anexiales, *Clinica Ginecología B*. <[https://www.ginecotologicab.hc.edu.uy/images/Masas\\_anexiales\\_2020\\_DR.\\_SARUBBO.pdf](https://www.ginecotologicab.hc.edu.uy/images/Masas_anexiales_2020_DR._SARUBBO.pdf)>
- (30) LEYS CM, GASIOR AC, HORNBERGER LL, ST. PETER SD. Laparoscopic Resection of Massive Ovarian Mucinous Cystadenoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(3):307-310. <<https://doi.org/10.1089/lap.2011.0435>>
- (31) HILGER WS, MAGRINA JF, MAGTIBAY P. Laparoscopic treatment of adnexal masses. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):535-548.
- (32) CRUZ BENÍTEZ L, GUZMÁN TRIGUEROS RA, MORALES HERNÁNDEZ E. Manejo laparoscópico de masas anexiales. *Evid Med Invest Salud*. 2016;9:84-91. <[https://www.researchgate.net/publication/333041202\\_PERMANYER\\_Manejo\\_la\\_paroscopico\\_de\\_masas\\_anexiales](https://www.researchgate.net/publication/333041202_PERMANYER_Manejo_la_paroscopico_de_masas_anexiales)>
- (33) CATALÁN A, LAIZ D, CORVALÁN J, MASOLI D, VÁSQUEZ W. Manejo laparoscópico de masas anexiales. Experiencia local. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(4): 231-235. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262005000400005>>
- (34) NEZHAT FR, DENOBLE SM, CHO JE, BROWN DN, SOTO E, CHUANG L, GRETZ H, SAHARIA P. Safety and efficacy of video laparoscopic surgical debulking of recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *JLS*. 2012;16(4):511-518. <<https://doi.org/10.4293/108680812x13462882736691>>
- (35) MEDEIROS LRF, ROSA DD, BOZZETTI MC, FACHEL JMG, FURNESS S, GARRY R, ROSA MI, STEIN AT. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2009;(2):CD004751.

<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004751.pub3>

- (36) Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. Tratamiento laparoscópico. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50(5):323-333. <DOI:10.1016/S0304-5013(07)73193-X>



# Estrategias en políticas de planificación familiar

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

Los indicadores de salud vinculados con la anticoncepción y las estrategias a desarrollar como Políticas Públicas de Planificación Familiar muestran que la pandemia por COVID-19 implica riesgos para la continuidad de Programas de Salud Sexual y Reproductiva. La limitación de la provisión de medidas que tengan alcance mundial extendidas a grupos vulnerables de población sin duda ejercen un impacto negativo sobre ellos. Será impostergable implementar acciones de Salud Pública que eviten incrementos de morbimortalidad en mujeres y familias que en forma directa o indirecta se afecten por esta situación particular pero, esencialmente, se luche contra la inequidad en los derechos sexuales y reproductivos.

## Palabras clave

Familia; planificación familiar; anticoncepción.



## Introducción

El incremento de la población mundial, la vida creciente y los cuidados primordiales de la salud de las mujeres en edad reproductiva constituyen tres parámetros básicos a la hora de diseñar políticas de planificación familiar en las que la *anticoncepción* es la herramienta básica para su implementación.

La pandemia por COVID-19 ha restringido la accesibilidad a los servicios de planificación familiar, y, de hecho, las entidades científicas han marcado pautas y directrices sobre ella. Precisamente, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) señaló en 2021 seis lineamientos fundamentales: la distancia social y las limitaciones en la movilidad hablan de la necesidad urgente de expandir los servicios de planificación familiar posparto, particularmente los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC, por sus siglas en inglés: *Long-acting reversible contraception*), como los implantes anticonceptivos, los DIU posparto o los inyectables.

Los métodos de planificación familiar de autocuidado deben promoverse y suministrarse a mujeres y hombres de manera proactiva. Las barreras para acceder a la anticoncepción deben ser levantadas. Implementar la telemedicina como un complemento para mejorar la información y el acceso a la anticoncepción.

Es necesario anticipar y abordar las posibles necesidades y desafíos de la cadena de suministro. Los trabajadores de la salud deben contar con el equipo de protección personal (EPP) adecuado.

Lo enunciado sintetiza qué acciones y decisiones deben implementar los organismos relacionados con la Salud Sexual y Reproductiva a efectos

de evitar las distintas barreras que, de no franquearse incrementarían la morbimortalidad de la salud de las mujeres y sus familias.

Es indiscutible que el uso de metodología anticonceptiva previene los riesgos para la salud relacionados con el embarazo, sobre todo en las adolescentes. Además, cuando el intervalo entre nacimientos es inferior a dos años, la tasa de mortalidad infantil es un 45 % mayor que cuando este intervalo es de 2 a 3 años, y un 60 % mayor que si es de cuatro años o más. También brinda una serie de beneficios potenciales no relacionados con la salud que incluyen mayores oportunidades de educación y más autonomía para las mujeres, así como crecimiento demográfico y desarrollo económico sostenibles, más precisamente en países en vías de desarrollo.

## Epidemiología

Se estima que en 2019 había 1.900 millones de mujeres en edad reproductiva (entre 15 y 49 años) en el mundo, de las cuales 1.112 millones precisan planificación familiar. De ellas, 842 millones utilizan métodos anticonceptivos y 270 millones tienen necesidades desatendidas en materia de anticoncepción.

El porcentaje de mujeres en edad reproductiva con las necesidades de planificación familiar satisfechas con métodos modernos (que corresponde al indicador 3.7.1 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible) era del 75,7 % a nivel mundial en 2019, pero en África central y occidental esta cifra no llegaba al 50 %.

Entre los años 2000 y 2019, la prevalencia del uso de anticonceptivos modernos en mujeres en edad reproductiva casadas aumentó a nivel mundial 2,1 puntos porcentuales: del 55,0 % (IC95%: 53,7 a 56,3 %) al 57,1 %

(IC95%: 54,6 a 59,5 %). Entre los motivos de este incremento deben destacarse:

- La escasa oferta de métodos
- El acceso limitado a los servicios de planificación familiar, sobre todo por parte de las personas jóvenes, con menos recursos y solteras
- El miedo a las reacciones adversas, que a veces se han sufrido con anterioridad
- La oposición por razones culturales o religiosas
- La mala calidad de los servicios disponibles
- Los prejuicios de usuarios y profesionales contra algunos métodos
- Los obstáculos por razón de género para acceder a los servicios.

## Objetivos de la planificación familiar

Merecen énfasis los objetivos más relacionados con las políticas y estrategias de Planificación Familiar, dada la estrecha vinculación con la situación global sanitaria, demográfica y socioeconómica, entre otras, pero esencialmente con el ejercicio de los derechos de las personas:

- Enmarcar la anticoncepción dentro de los derechos de salud sexual y salud reproductiva e informar a la persona, sobre su derecho a la autonomía reproductiva. Esto implica decidir la cantidad, intervalo y el momento oportuno de tener hijos o no, y los medios para lograrlo, su derecho a la información, la libertad de decidir, la privacidad, la vida libre de daño, la igualdad y la justicia sanitaria.

- Indagar sobre las opciones frente a la posibilidad de un embarazo y planes de vida.
- Indagar sobre requerimientos anticonceptivos de la persona en base a su necesidad, lo que espera de un método anticonceptivo, tiempo de duración, uso previo de métodos anticonceptivos y dirigir la asesoría de acuerdo a necesidades y expectativas.
- Indagar los antecedentes médicos, familiares, psicosociales, laborales, ginecológicos, obstétricos y el uso actual de métodos de anticoncepción como: tipo de método, tiempo de duración, satisfacción con él, efectos secundarios y su manejo, quién lo indicó y prescribió, último control de anticoncepción y la razón de preferencia de dicho método o razones de discontinuación de métodos anticonceptivos.
- Valorar el ejercicio de los Derechos Sexuales y Derechos Reproductivos (DSDR).
- Brindar información acerca del sistema reproductivo.
- Brindar información sobre todos los métodos anticonceptivos elegibles, sin omitir ninguno e informar detalladamente de sus características: mecanismo de acción, efectividad, duración, modo de uso, efectos secundarios y beneficios.
- Aclarar dudas sobre mitos frente al uso de anticonceptivos, razones de discontinuación del método y posibles barreras de acceso a los diferentes métodos.
- Asesorar sobre los métodos de larga duración reversibles (implante hormonal y dispositivos intrauterinos).
- Acompañar en la elección informada y voluntaria del método más adecuado, de acuerdo con los elementos brindados en la asesoría.

- Realizar el examen de acuerdo con los procedimientos seleccionados por la OMS para proveer métodos anticonceptivos

## Políticas públicas de regulación de la fertilidad y de los derechos reproductivos

1. Analizar niveles y tendencia de la fecundidad: es una situación aplicable a los distintos países, según sus características y variables epidemiológicas, económicas, sociales y demográficas. El énfasis transcurre fundamentalmente por los diferenciales socioeconómicos en los niveles y tendencias de la fecundidad.
2. Analizar las áreas de residencia: deberá determinarse en qué regiones existe un incremento de la fecundidad como sucede en la situación paradójica de áreas rurales y áreas densamente pobladas.
3. Variables como educación de la mujer y su pareja que enmarcan la relación **educación/fecundidad**.
4. Estados ocupacionales.
5. Estudio de edades biológicas y anticoncepción.
6. Acceso a tecnologías anticonceptivas.
7. Ecuación de riesgo/beneficio.

El concepto de *equidad* es la base del planteamiento de la meta Salud para Todos y se basa en la necesidad de implementar políticas públicas de planificación de la familia.

En la inequidad se advierte:

- Desigualdad en grupos de población
- Razones biológicas
- Medio físico y social
- Grupos vulnerables de población

## Cómo satisfacer la demanda de planificación familiar

El imperativo urgente consiste en movilizar recursos financieros en países desarrollados y su aplicación inmediata en regiones que involucran países subdesarrollados y en vías de desarrollo.

El número de usuarios aumentará al doble en los próximos decenios, por lo que deberán incrementarse los recursos para la salud reproductiva.

A medida que crece la aceptación de los métodos anticonceptivos crece el deseo de tener familias más pequeñas.

No debe omitirse que el número de mujeres sexualmente activas y fértiles aumentará 20.000.000/año.

La demanda insatisfecha actual en Planificación Familiar está relacionada con la deficiente calidad y limitada por el número inadecuado de servicios existentes. Los programas adolecen de fallas en educación sexual y anticoncepción en adolescencia.

Se ignoran también otras necesidades de la salud sexual y reproductiva como:

- Prevención del SIDA
- ITS
- Atención materna
- Atención del aborto

## Recomendaciones finales

Deberá reforzarse el compromiso con la salud sexual y reproductiva.

Deberá disponerse de un aumento de recursos en programas existentes y a desarrollar.

La inversión en programas sociales motivará que se refuerce el deseo de tener familias pequeñas.

Invertir asegura, sin duda, incremento de la calidad de vida.

El mejoramiento en los niveles educativos, por ende en salud y educación, redundará en estabilizar el volumen de la población mundial.

## Bibliografía

- (1) KANTOROVA V, WHELDON MC, UEFFING P, DASGUPTA ANZ. Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. *Plos Med.* 2020. <<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003026>>
- (2) UNITED NATIONS (UN). Family Planning and the 2030 Agenda for Sustainable Development. Nueva York; 2019. <[https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning\\_DataBooklet\\_2019.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning_DataBooklet_2019.pdf)>
- (3) GUTTMACHER INSTITUTE. Family Planning Can Reduce High Infant Mortality Levels, 2002. <<https://www.guttmacher.org/report/family-planning-can-reduce-high-infant-mortality-levels>>
- (4) FIGO. COVID-19 Anticoncepción y planificación familiar, 2020. <<https://www.figo.org/es/covid-19-anticoncepcion-y-planificacion-familiar>>
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). COVID-19: operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak: interim guidance, 25 March 2020. World Health Organization. <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331561>>

- (6) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). Estados Unidos, Facultad de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins. Planificación familiar: Un manual mundial para proveedores. Baltimore y Washington, D.C.: CCP, OPS; 2019. <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51918>>
- (7) UNFPA. Sexual and Reproductive Health and Rights, Maternal and Newborn Health & COVID-19. Coronavirus Disease (COVID-19) Preparedness and Response (2020, march 23). <[https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/COVID-19\\_Preparedness\\_and\\_Response\\_\\_UNFPA\\_Interim\\_Technical\\_Briefs\\_Maternal\\_and\\_Newborn\\_Health\\_-23\\_March\\_2020\\_.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/COVID-19_Preparedness_and_Response__UNFPA_Interim_Technical_Briefs_Maternal_and_Newborn_Health_-23_March_2020_.pdf)>
- (8) MEHL G, LABRIQUE A. Prioritizing integrated mHealth strategies for universal health coverage. *Science*. 2014;345(6202):1284-1287. <<https://doi.org/10.1126/science.1258926>>
- (9) GUTTMACHER INSTITUTE. Back to basics: The Rationale for increased Funds for International Family Planning, 2008. <<https://www.guttmacher.org/gpr/2008/08/back-basics-rationale-increased-funds-international-family-planning>>
- (10) Seguimiento de los progresos en materia de planificación familiar. FP2020 indicadores básicos. Glastonbury (CT): Track 20.
- (11) NACIONES UNIDAS. The impact of COVID-19 on women, Policy Brief, Nueva York, 2020. <<https://digitallibrary.un.org/record/3856948?ln=es>>
- (12) CEPAL. Los riesgos de la pandemia de COVID-19 para el ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres, 2020. <<https://www.cepal.org/es/publicaciones/46483-riesgos-la-pandemia-covid-19-ejercicio-derechos-sexuales-reproductivos-mujeres>>





# Anticoncepción hormonal y COVID-19

**ALEJANDRA BELARDO**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL ITALIANO (BUENOS AIRES, ARGENTINA)

**MAGALÍ GALARZA TABORDA**

RESIDENTE 4º AÑO TOCGINECOLOGÍA DEL HOSPITAL «J. M. PENNA» (BUENOS AIRES, ARGENTINA)

## Resumen

Dentro de la emergencia de COVID-19, una de las preocupaciones fue garantizar el acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva. Los estudios epidemiológicos no muestran ningún riesgo significativo de enfermedad tromboembólica venosa o arterial. Los anticonceptivos con sólo progestágenos pueden usarse en mujeres que tienen contraindicación para los AHC (categoría 4) o donde no se recomienda su uso (categoría 3). Por lo tanto según las recomendaciones, paciente con COVID-19 con anticoncepción oral combinada, pasar a POP. Es importante recordar que debemos ser cautos a la hora de informar, específicamente el riesgo de trombosis y su relación con el anticonceptivo hormonal como también realizar: consejería adecuada; evaluar los factores de riesgo de cada mujer ajustada a su necesidad; contener a las pacientes, la telemedicina en cualquiera de sus formas ayuda al contacto con la paciente; trabajo interdisciplinario para poder darle la mejor indicación a nuestra paciente; seguir las guías de recomendación.

## Palabras clave

Anticoncepción; COVID-19; progestágenos; guías.

## Anticoncepción en la actualidad

El porcentaje de mujeres entre 15-49 años que utiliza algún tipo de método anticonceptivo (MAC) es ampliamente variable en el mundo.<sup>(1)</sup> Globalmente, en 1990 un 54 % de las mujeres usaban anticoncepción, pero en el 2015, luego de más de dos décadas, ese porcentaje no varió demasiado, llegando a un 57,4 %. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un gran avance en lo que se refiere a anticoncepción, si bien eso no se ha visto plasmado en la medida de lo esperado en el uso de métodos anticonceptivos ni en la disminución de embarazos no planeados.

En nuestro país, Argentina, un 50 a un 70 % de mujeres entre 15-49 años utilizan algún método anticonceptivo (MAC), aunque lo ideal es que más del 70 % de la población utilice algún MAC, como ocurre en países desarrollados. También es cierto que hay países donde su uso es menor. El punto es que nuestro país está ubicado en un punto intermedio y tenemos que tender a estar un poco mejor en relación al porcentaje en mujeres que usen algún tipo de anticonceptivo.

El análisis de estos datos nos lleva a pensar que la anticoncepción es una necesidad insatisfecha. En regiones en vías de desarrollo, se calcula según datos del 2017,<sup>(2)</sup> que de 1.600 millones de mujeres de edad reproductiva en países en vía de desarrollo, 885 millones de mujeres tienen necesidad de anticoncepción, y 214 millones quieren prevenir un embarazo pero no están usando ningún tipo de anticoncepción segura. Muchas de ellas no están usando ningún método o están utilizando métodos tradicionales de muy baja eficacia. Así que visto de esta manera, podríamos afirmar que realmente la anticoncepción es una necesidad insatisfecha.

El problema radica en que las mujeres que no están usando anticonceptivos o están usando un método anticonceptivo poco seguro, tienen una elevada tasa de embarazo no intencional (ENI). Considerando que de los 206 millones de embarazos estimados en 2017 en las regiones en desarrollo, casi la mitad, el 43 % son ENI surge la pregunta: ¿por qué ocurre esto? En gran parte, porque las mujeres no utilizan ningún método o no están utilizando un método lo suficientemente seguro (10 %). Por lo cual, podríamos decir que las mujeres con necesidades insatisfechas de métodos anticonceptivos modernos representan aproximadamente el 84 % de los ENI.

Según datos del National Survey of Family Growth 2015-2017,<sup>(3)</sup> el 64,9% (46,9 millones) de las mujeres entre 15-49 años en Estados Unidos usan actualmente anticoncepción. Dos cosas interesantes a tener en cuenta, a medida que envejecen, las mujeres utilizan con mayor frecuencia métodos anticonceptivos.<sup>(4)</sup> Aproximadamente el 73,7 % entre 40-49 años usan anticonceptivos mientras que en las mujeres de entre 15-19 años, su uso alcanza el 37,2 %. Justamente en la edad más vulnerable, donde más se necesita, las mujeres suelen utilizar menos métodos anticonceptivos. Sin embargo, cuando hablamos de anticonceptivos hormonales orales (ACO), su uso disminuye con la edad, 19,5 % en mujeres de 20-29 años y un 5,1 % entre los 40-49 años.

Por otro lado, los LARC, que son los métodos más aconsejables para cualquier etapa de la vida, independientemente de la edad de la mujer, aún no ocupan el porcentaje que esperamos, ya que deberían ser los métodos de primera elección.

En la Argentina, 8 de 10 mujeres utilizan anticoncepción. Según la Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva del año 2013,<sup>(5)</sup> el 50,5 % de las mujeres utilizan anticoncepción hormonal. Cuando se analiza

lo que ocurre con los anticonceptivos de tipo hormonal, dentro de los grupos etarios se observa que en las mujeres más jóvenes, 14 a 19 años y 20 a 29 años, se utilizan mayormente anticonceptivos hormonales.<sup>(6)</sup> En las mujeres mayores de 40 años, se reduce significativamente la utilización de anticoncepción hormonal, creciendo la elección de DIU. En nuestro país los métodos hormonales son los más usados. Cuando vemos el uso del método anticonceptivo de barrera en las mujeres no llega al 30 %. Nuevamente los LARC tienen muy bajo porcentaje de uso en nuestras mujeres.<sup>(7)</sup>

## **Embarazo no intencional (ENI): Situación en Argentina**

Se estima que alrededor del 50 % de los embarazos son no intencionales (ENI), muchos de los cuales terminan en su interrupción.

Según datos del Ministerio de Salud, en el año 2018, del total de muertes maternas, el 13 % se produjeron por embarazo terminado en aborto. El 12,9 % de los nacidos vivos fueron de mujeres adolescentes.

En nuestro sistema público de salud, el 58,4 % de las mujeres no planificaron su embarazo y el 81,5 % de ese grupo, no utilizaba ningún método anticonceptivo.

Las adolescentes son un grupo muy vulnerable, de alto riesgo. La posibilidad de embarazo, dentro del primer año de relaciones sin protección, alcanza hasta el 90 % en ellas. Por eso es muy importante la consejería en este grupo etario. El 80 % de los embarazos durante la adolescencia son ENI, y el 50 % terminan en un aborto.<sup>(8)</sup> El embarazo adolescente es un tema importante a tener en cuenta, el riesgo es mayor porque muchas veces se acompaña de situaciones de riesgo como abuso

de sustancias, tabaquismo, alcohol, malnutrición, violencia, estrés emocional y enfermedades de transmisión sexual (ETS).

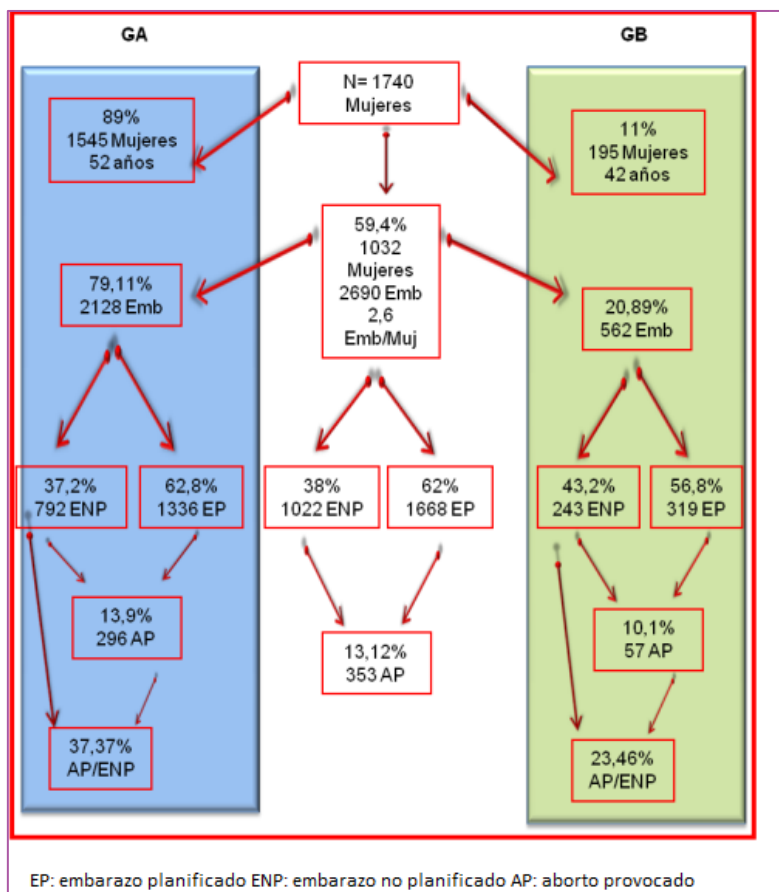


FIGURA 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL ABORTO PROVOCADO

FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGÍA, ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES, 2012

En relación a esta situación nuestro grupo de trabajo llevó a cabo el trabajo «Epidemiología del aborto provocado»,<sup>(9)</sup> presentado en 2012 en un congreso nacional, del que participaron 1.740 mujeres. Se dividió la muestra de acuerdo al nivel socioeconómico en mujeres con mejores ingresos y grupo de escasos recursos, donde a través de encuestas dirigidas indagamos la cantidad de embarazos que habían tenido, y cuántos de esos embarazos habían terminado en abortos provocados,

entre muchas otras variables. Más allá de los números encontrados, los embarazos no planeados, constituyeron el 37,2 % en el grupo de alto riesgo y un 43,2 % en el grupo de bajo riesgo. El 13,12 % de las mujeres que habían sido encuestadas, habían interrumpido su embarazo (**FIGURA 1**). Lo interesante de esto, aplicando la estadística, es que, si pudiéramos disminuir un 10 % de los embarazos no planificados, se disminuiría la posibilidad de una interrupción del embarazo en un 33,4 %. Por lo cual, la importancia que tiene hablar de anticoncepción, y que nos ocupemos de la anticoncepción como un tema de primera línea y de prioridad para abordar con nuestras pacientes independientemente de la edad que tengan, es crucial.

## **Impacto del COVID-19 en anticoncepción**

Al comienzo de la pandemia, el COVID-19 se planteó como una enfermedad pulmonar, la enfermedad de la insuficiencia respiratoria, pero luego se empezó a relacionar con el tema de la anticoncepción. Lo primero que pensamos los ginecólogos es ¿por qué? ¿existe relación entre la anticoncepción y el COVID-19? Y si la tuviera, ¿qué implicancias tiene en nuestra práctica diaria como ginecólogos?

Este rumor comenzó a partir de publicaciones internacionales, que mostraban una relación entre COVID-19 y desarrollo de trombosis. A lo cual le siguieron dos preguntas: ¿la enfermedad por COVID-19 podría predisponer al desarrollo de trombosis, tanto venosas como arteriales debido a la inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis sanguínea? ¿Qué implicancia tiene esta información en nuestra práctica diaria como ginecólogos?

Entonces, aparece el riesgo de trombosis por un lado y, por otro lado, la pandemia con la dificultad del acceso a la anticoncepción. ¿Podríamos entonces pensar en las «dos caras de la pandemia»?

Las recomendaciones hasta ese momento se basaban en:

- Evidencia científica que asocia el uso de terapias hormonales y su riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE).
- Los reportes indicaban que los pacientes sintomáticos u hospitalizados con COVID-19 podrían desarrollar un estado de hipercoagulabilidad y un mayor riesgo de trombosis.

Esto se afirmaba al comienzo de la pandemia, donde se decía que no teníamos fehaciente demostración de que el riesgo de ETEVE era más elevado en los casos de COVID versus otros pacientes en estado crítico, que también tienen un alto riesgo de trombosis.

A modo de síntesis, la coagulación consta de un proceso que es la hemostasia primaria, donde hay un componente vascular y un componente plaquetario que se conjugan para la agregación plaquetaria y la formación del trombo. Luego se desencadena la hemostasia secundaria con la activación de los diferentes factores de coagulación, llamada *cascada de coagulación* que deviene en la formación de la malla de fibrina. Esto desencadena también el otro proceso de *fibrinólisis*, donde activándose se produce la lisis del coágulo (**CUADRO 1**).<sup>(10)</sup>

Uno de los componentes que derivan de la lisis del coágulo, es el dímero D, siendo la medición de este uno de los factores de riesgo en los pacientes internados con COVID-19 que están en estado grave.

HEMOSTASIA PRIMARIA	HEMOSTASIA SECUNDARIA	FIBRINÓLISIS
- Vasoconstricción (inmediata)	- Activación de los factores de coagulación	- Activación de la fibrinólisis (minutos)
- Adhesión plaquetaria (segundos)	- Formación de malla de fibrina (minutos)	- Lisis del coágulo (horas)
- Agregación plaquetaria		

CUADRO 1. HEMOSTASIA Y FIBRINÓLISIS

Recordando la cascada de coagulación, donde hay una vía intrínseca y una vía extrínseca,<sup>(11)</sup> esta última es aquella que no depende de los factores de coagulación, sino que es externa porque se desencadena por un factor tisular que se libera, por ejemplo, por un traumatismo. La vía intrínseca surge a partir de la activación de los diferentes factores de coagulación que están en la sangre, pero todo tiene como objetivo, convertir la protrombina en trombina y de esa forma se desencadena otra reacción de activación de fibrina a partir del fibrinógeno para que se forme esa malla de fibrina, que consolide ese trombo plaquetario, que hablamos en la hemostasia primaria (FIGURA 2).



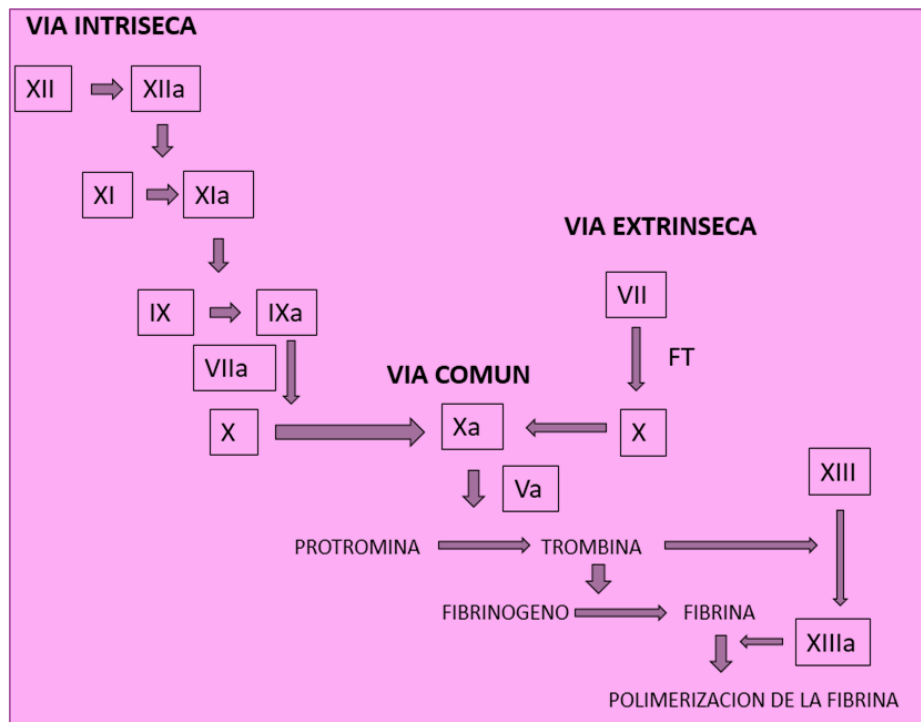


FIGURA 2. CASCADA DE COAGULACIÓN

A esas alturas, lo que se suponía que ocurría en las pacientes con COVID-19 era una respuesta inmune trombótica, que algunos autores argentinos la llamaron *respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19* (RITAC).<sup>(12)</sup>

En estos pacientes se producía una activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos que iban desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Lo que se afirmaba era que el COVID activaba a los linfocitos en forma patológica, desmesurada, de forma tal que liberaba sustancias que hacían que los macrófagos estuvieran hiperactivados. Esto generaba dos reacciones, una reacción inmunológica con liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) e hipersecreción de ferritina, generando hiperferritinemia, que es un factor pronóstico. Y un escenario trombótico con liberación del factor activador del plasminógeno y otros mecanismos que determinaban la elevación del dímero D. Este dímero D

pasó a ser también un factor de riesgo trombótico en los pacientes portadores de COVID-19 (FIGURA 3).

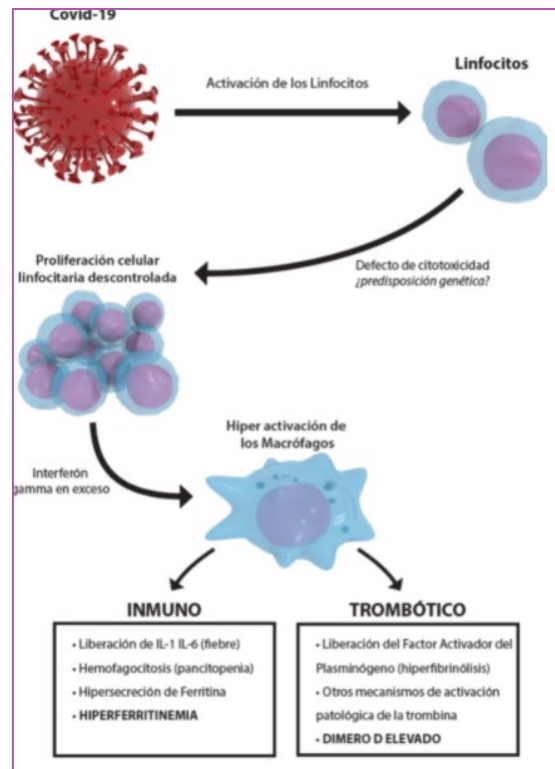


FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA RESPUESTA INMUNE TROMBÓTICA ASOCIADA A COVID-19

FUENTE: GAUNA & BERNAVA (2020)

Todo esto fue un camino, un proceso donde realmente se convalidó que el COVID-19 es una enfermedad trombogénica que produce trombosis microvascular, llevando a un síndrome de falla multiorgánica y trombosis microvascular. También aprendimos que trombosis y SARS-CoV-2 estaban ligados, como que el nivel de dímero D se asocia a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19. Francamente era un factor de riesgo el aumento de los niveles de dímero D.

La infección de las células por el SARS-CoV-2 está mediada por la unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA 2) que se encuentra en el epitelio de la vía respiratoria y pulmonar, así como en

todos los endotelios. Dicha interacción es la clave del inicio de la inmunotrombosis, cuya principal consecuencia son la inflamación y coagulación. La inflamación es iniciada por la tormenta de citoquinas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- $\alpha$ ) con el reclutamiento de macrófagos y monocitos. Esta inflamación se mantiene debido a la infiltración por virus, células inmunológicas, y por la producción de patrones moleculares asociados al daño. El daño al endotelio es el primer paso de la coagulación con activación de la vía extrínseca, cuyo objetivo final es la producción de fibrina. Y básicamente lo que ocurre es un desbalance entre factores protrombóticos (factor VII, VIII, factor de von Willebrand, y presencia de ácidos antifosfolipídicos), la reducción de los anticoagulantes naturales como es la antitrombina y proteína C y deficiencia de sistema fibrinolítico, que aumenta la actividad del inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1). Esto lleva a desórdenes de coagulación bajo el término «coagulopatía asociada al COVID-19», dando lugar a trombocitopenia, al dímero D alto, y fibrinógeno, que por último va a desencadenar una sepsis por coagulopatía y CID.

Los diferentes estadios de coagulopatías promueven más trombosis que hemorragia. Los niveles de dímero D representan ambos procesos trombóticos e inflamatorios. Sin embargo, los niveles de citoquinas parecen ser menores en COVID-19 que en otros SARS, por lo que se sugieren otras vías que involucran angiotensina II, que es una hormona con propiedad inflamatoria. El aumento de niveles de angiotensina II es inducido por la unión del receptor ECA 2 con SARS-COV-2. Esta enzima parece tener como función principal mantener el equilibrio entre efectos vasoconstrictores, pro-inflamatorios, proliferativos, profibróticos y oxidantes de este sistema y sus antagónicos, mediante la degradación y disminución de la producción de angiotensina II y la formación de

angiotensina. El aumento de niveles de angiotensina II favorece la inmunotrombosis con liberación de citoquinas, leucocitos y plaquetas, la activación del endotelio llevando a la liberación de factor VII y PAI-1.<sup>(13)</sup>

### **Resumen de la evidencia de la relación entre COVID-19 y salud reproductiva<sup>(14)</sup>**

- La ECA 2 se expresa en varios tejidos de la economía como ovarios, ovocitos y tejido endometrial.
- La ECA 2 podría regular la producción de estradiol y progesterona, mientras que favorece la ovulación y maduración del ovocito y regula la regeneración del endometrio y actividad miometrial.
- Se cree que el E2 puede regular la expresión de ECA 2 en células epiteliales diferenciadas.

Las mujeres exhiben menor morbimortalidad en comparación con los hombres luego de la infección por COVID-19. Esto podría estar dado por los efectos inmunomoduladores de las hormonas sexuales, que parece ser el factor más importante para la menor mortalidad entre mujeres. Aparentemente las mujeres tienen mayor respuesta celular y humoral a la infección. La función de leucocitos y fagocitosis de macrófagos es más eficiente y la eliminación del patógeno es más rápida en mujeres que hombres.

## **Anticoncepción y COVID-19**

Lo más importante es tener claro que estamos frente a una enfermedad proinflamatoria y protrombótica, y por ende tener en cuenta los factores de riesgo de tromboembolismo venosos en mujeres usuarias de anticonceptivos orales.

## Factores de alto riesgo de TEV en usuaria de ACO<sup>(15)</sup>

- Fumadora > 35 años
- Obesidad
- Venas varicosas 1,5 mayor el riesgo
- Postparto < 21 días o entre 21 y 42 días sumado a otros factores de riesgo
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedente de TEV o TEP
- Trombofilia hereditaria (incluyendo síndrome antifosfolipídico)
- Enfermedad inflamatoria intestinal activa o extensa con cirugía, inmovilización, uso de glucocorticoides, deficiencia de vitaminas o depleción de fluidos
- Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos positivos o desconocidos

El objetivo era que la emergencia de COVID-19 no se transformara en una emergencia de embarazos no intencionales.

Los reportes siguientes del año 2021 evidenciaron que la falta de acceso a la anticoncepción estimado fue de 2,7 millones de abortos provocados, no seguros. Por cada tres meses de confinamiento se estimaron 2 millones más de mujeres con falta de acceso a los métodos anticonceptivos. Y luego de siete meses, 7 millones adicionales de embarazos no intencionales.<sup>(16)</sup> Inevitablemente la falta de acceso a anticonceptivos ha sido una consecuencia de esta pandemia que se prolongará hasta su finalización. Por lo tanto, el impacto de COVID 19 sobre la anticoncepción fue negativo, sin lugar a dudas.

## Impacto del COVID-19: derechos sexuales y reproductivos

Dentro de la emergencia de COVID-19, una de las preocupaciones fue garantizar el acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva de la siguiente manera:<sup>(17)</sup>

- Simplificar los procedimientos para que la atención sea ágil, en un ambiente seguro, y reducir los tiempos de espera en el servicio de salud.
- El acceso a métodos anticonceptivos es una prestación básica del sistema de salud que es necesario garantizar aún en el contexto de la pandemia.
- El acceso a la interrupción legal del embarazo (ILE) es una prestación de emergencia en el contexto de la pandemia y es necesario garantizar con atención ambulatoria, preferentemente con medicamentos siempre que sea posible, y consejería a distancia si esto también fuera posible.
- Es necesario que haya un control claro y actualizado del stock de insumos disponible en depósito provincial y en los centros de salud (tanto de MAC como de ILE).

Asimismo, la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA) elaboró una serie de recomendaciones para el manejo de la anticoncepción durante la pandemia COVID-19 (mayo 2020):<sup>(18)</sup>

- Los servicios de planificación familiar deben mantener el cuidado de la salud sexual y salud reproductiva de mujeres, adolescentes, niñas y toda persona con capacidad de gestar; y asegurar la provisión de métodos anticonceptivos.

- Con el objeto de disminuir la posibilidad de contagio, debe emplearse la estrategia del «acercamiento sin contacto»; esto significa que la *telemedicina* es la estrategia que debe priorizarse. En este sentido deberán utilizarse, siempre que sea posible, canales como la teleconsulta, SMS, WhatsApp, videollamadas o llamadas telefónicas. Dado que la pandemia muestra un escenario permanentemente cambiante y particular en cada lugar las recomendaciones deben ser específicas de cada país.
- Mujer sin diagnóstico ni sospecha de COVID-19 que desea iniciar un método hormonal combinado (ACO, parches o anillos vaginales), se mantienen los mismos requisitos de siempre.
- En el caso de uso de inyectables combinados, considerar rotar a ACO, anillos o parches, dado que la aplicación de inyecciones representa un potencial riesgo de exposición por ser un contacto estrecho con quien lo aplica.
- Es imprescindible evaluar a través de la anamnesis los clásicos antecedentes personales y familiares que pueden contraindicar el uso de anticoncepción hormonal combinada, poniendo especial énfasis en antecedentes de enfermedad tromboembólica (personal o familiar), migraña con aura, tabaquismo en mayores de 35 años o hipertensión.
- Los métodos de mayor eficacia anticonceptiva son los LARC. El uso de estos métodos requiere de al menos una consulta médica presencial para realizar el procedimiento de colocación. El procedimiento en sí mismo no implica, en principio, mayor riesgo de complicaciones en el contexto de la pandemia.
- Anticoncepción post-parto o post-aborto: en estos momentos, donde la pandemia obliga al aislamiento social y muchos de los servicios de planificación están totalmente o parcialmente

cerrados, debe promoverse la anticoncepción inmediata post evento obstétrico (AIPE).

En síntesis, el manejo desde el punto de vista práctico consistía en lo siguiente: en la mujer sana, mantener la anticoncepción hormonal combinada (AHC) sin ninguna modificación. Para una mujer con diagnóstico de sospecha o confirmado de COVID-19, se plantearon tres escenarios: una mujer con síntomas leves y sin factores de riesgo para trombosis: no había ninguna justificación para cambiar su anticoncepción. Ahora bien, si tenía sintomatología respiratoria o neumonía o factores de riesgo para ETEV y/o edad mayor de 35 años, preferentemente se recomendaba rotar a anticonceptivos de solo progestágenos (POP), como el desogestrel o la drospirenona. Pero si una mujer ingresaba a cuidados intensivos, estaba indicado el retiro de la anticoncepción hormonal combinada y eventualmente continuar con POP, o se espera que se recupere para reiniciar su anticoncepción (FIGURA 4).

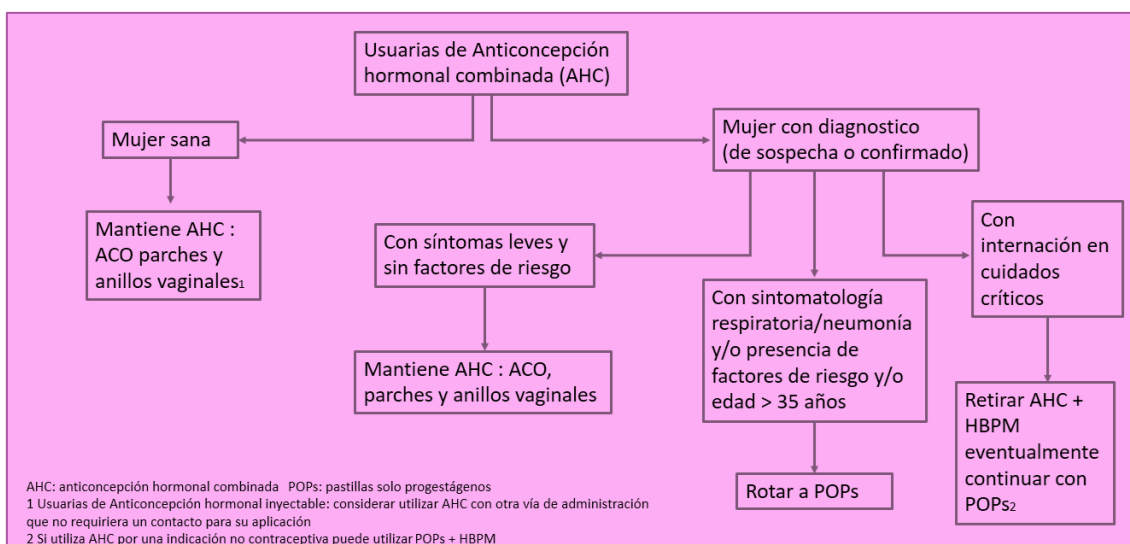


FIGURA 4. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE ANTICONCEPCIÓN DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

FUENTE: AMADa



En relación a las usuarias de los métodos LARC, la posición de AMAdA fue similar a los organismos internacionales: las usuarias de LARC, cuyo dispositivo se estaba venciendo en ese momento, si consultaban para retirarlo y colocar uno nuevo (porque deseaban mantener el mismo método) debían informarse de que:

- DIU-LNG de 52 mg (Mirena), puede mantenerse un año más (hasta seis años)
- Implante subdérmico, puede mantenerse un año más (hasta cuatro años)
- DIU con cobre (puede mantenerse un año más)
- Mujeres a quienes se insertó un DIU después de los 40 años no necesitan cambiarlo.
- DIU-LNG 13.5 mg (Blusiri), cumplidos los tres años de uso deben utilizar método de barrera o pastillas de solo gestágenos

La administración de anticoncepción de emergencia (AHE) no tenía ninguna contraindicación y puede indicarse en cualquier circunstancia. Se puede repetir todas las veces que sea necesario; aunque sea más de una vez en el mismo ciclo.

Según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, la AHE puede ser usada sin restricciones (categoría 1) o con beneficios que superan los riesgos (categoría 2).

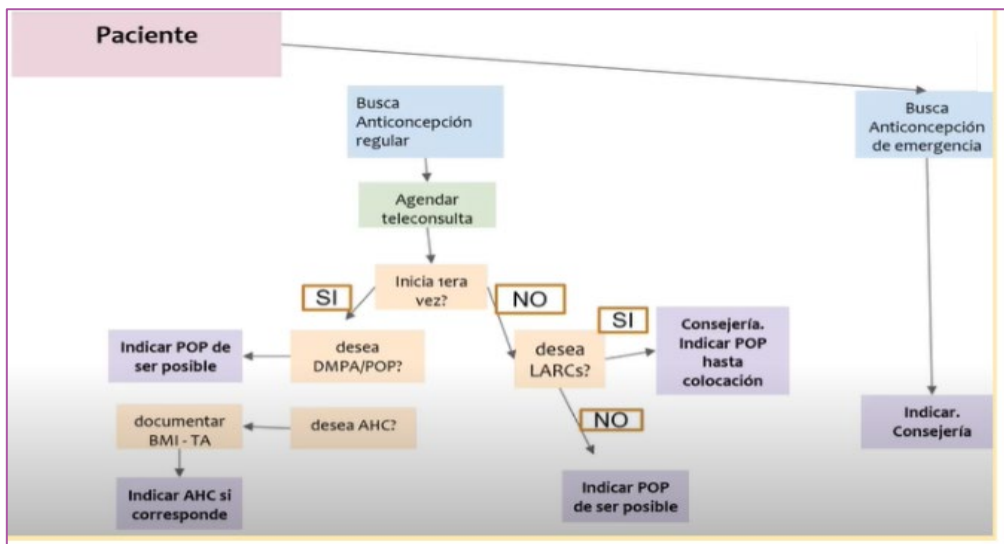


FIGURA 5. BÚSQUEDA DE ANTICONCEPCIÓN

En la práctica, frente a la paciente que buscaba anticoncepción regular, se sugería agendar teleconsulta, y en la primera entrevista, indicar de ser posible POP. Si deseaba AHC, documentar el índice de masa corporal (IMC)-TA, si esto no era posible, dado que estábamos en el contexto de una pandemia, si correspondía podíamos indicar la AHC. Si la paciente deseaba un LARC, se la citaba para colocar el dispositivo. En este caso hay que hacer la consejería, pero hasta que la viéramos nuevamente, se indicaba utilizar POP, hasta la colocación del LARC. Si la paciente buscaba anticoncepción de emergencia siempre puede acceder a ella (FIGURA 5).

De hecho, todas estas recomendaciones, que se utilizaron en la parte más aguda de la pandemia, son herramientas que siguen vigentes y que sirven para que las mujeres tengan acceso a los métodos anticonceptivos de forma ágil y sin demoras.

## Anticoncepción hormonal y coronavirus: ¿qué hacer de acuerdo a las recomendaciones?<sup>(19)</sup>

### Paciente asintomática

- Recomendamos la continuación sin modificaciones de la anticoncepción hormonal en adolescentes infectadas asintomáticas de manejo ambulatorio y sin factores de riesgo.

### Paciente sintomática, con síntomas leves

- Continuar con AHC o cambiar a POP si hay algún otro factor de riesgo.

### Paciente con sintomatología respiratoria y/o neumonía de control domiciliario

- Si precisa anticoncepción hormonal, cambiar por un POP.

### Paciente sintomática con criterio de internación en cuidados críticos

- Se suspende la anticoncepción.

Algunos factores de riesgo que pueden presentarse durante la hospitalización por COVID-19 en pacientes sin antecedentes personales y potencialmente aumentar el riesgo de TEV: inmovilización prolongada durante la enfermedad, deshidratación, estado inflamatorio agudo, cateterización venosa central, ventilación mecánica y cirugías.

Otros antecedentes personales como enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, obesidad, antecedente de TEV, trombofilias son comorbilidades comunes en pacientes hospitalizados con COVID-19.

La paciente perimenopáusica con COVID-19 confirmado y anticoncepción hormonal, ingresada al hospital, si el estado no es grave y precisa anticoncepción hormonal hay que cambiar por POP. En los casos graves siempre se suspende la anticoncepción hormonal combinada. En el caso de que no esté internada, con tratamiento ambulatorio, si es leve puede continuar o ante la duda o factor de riesgo cambiar a POP. Si tiene algún tipo de sintomatología respiratoria conviene la suspensión o cambiar a POP (FIGURA 6).

A modo de resumen, mujer con sintomatología respiratoria con sospecha COVID-19, aun en no confirmadas, se recomienda suspender la anticoncepción combinada oral o pasar a POP con desogestrel o drospirenona. Los LARC no deberían ser removidos y pueden ser colocados si fuera necesario.

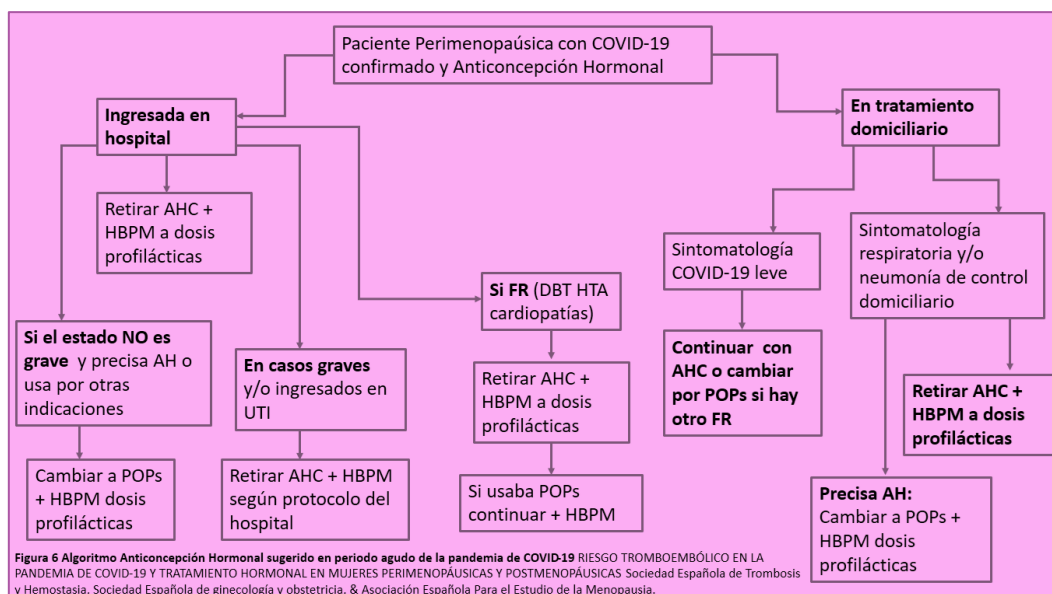


FIGURA 6. ALGORITMO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL SUGERIDO EN PERÍODO AGUDO DE LA PANDEMIA DE COVID-19

## Anticoncepción libre de estrógenos y su papel en la pandemia COVID-19

Durante el periodo más agudo de la pandemia, los POP adquirieron un lugar relevante en anticoncepción.

En la Argentina contamos en el mercado con el desogestrel y la drospirenona, dentro de las píldoras anticonceptivas.

Cuando hablamos de anticoncepción libre de estrógenos, pensamos en qué tan efectivos son y qué debería tener un anticonceptivo libre de estrógenos ideal. Las siguientes son algunas de las condiciones en las que pensamos:

### ***Eficacia anticonceptiva***

- Aun en BMI aumentado
- Fumadora
- Migraña con aura
- HTA

### ***Control del ciclo favorable***

### ***Pocos efectos adversos***

- *Spotting*
- Acné
- No aumento de peso

Debemos recordar que las píldoras anticonceptivas que sólo contienen progestágenos no se asocian a un aumento de riesgo de trombosis.<sup>(20)</sup> Otro

punto importante a tener en cuenta es la eficacia similar a la del anticonceptivo oral combinado.<sup>(21)</sup>

Los estudios epidemiológicos no muestran ningún riesgo significativo de enfermedad tromboembólica venosa o arterial. Los anticonceptivos con sólo progestágenos pueden usarse en mujeres que tienen contraindicación para los AHC (categoría 4) o donde no se recomienda su uso (categoría 3). Por lo tanto, según las recomendaciones, paciente con COVID-19 con anticoncepción oral combinada pasar a POP.

### **¿Qué cosas tener en cuenta para la indicación de un POP?**

El examen mamario, el examen ginecológico, la detección del cáncer de cuello uterino, el análisis de laboratorio de rutina, análisis de hemoglobina, la evaluación de riesgo para ETS, la evaluación de ETS/HIV, son recomendaciones tipo C, las cuales no contribuyen de manera considerable al uso seguro y eficaz del método.<sup>(22)</sup> Lo único que sería aconsejable es la medición de la presión arterial antes de comenzar el método. Pero en situación de pandemia si hay que cambiar de método, no dudemos, cambiemos de un AHC a un POP, o si tenemos que indicarla de primera instancia lo hacemos desde la teleconsulta.

En el año 2020 se lanza en el mercado la drospirenona, que tiene una acción antigonadotrófica potente. Dentro de las acciones de la drospirenona, disminuye los niveles de LH, suprime el eje por su mecanismo antigonadotrópico, agregándose su mecanismo antiminerlocorticoide por bloqueo de receptores de aldosterona a nivel renal, y un mecanismo antiandrogénico por inhibición de la producción de andrógenos ováricos y unión a receptores de andrógenos en la piel.

En cuanto al control del ciclo con drospirenona es mejor que con el uso de desogestrel. El sangrado no programado disminuyó de 49,1 % en el ciclo 1 al 27,8 % en el ciclo 6 y 22,8 % en el ciclo 1. El número medio de días de sangrado no programados disminuyó de 1,9 en el ciclo 1 a 0,9 en ciclo 6 y 0,7 en el ciclo 13.<sup>(23)</sup>

Tener en cuenta que este POP es el primero aprobado por la FDA en adolescentes. El régimen 24+4 reduce el sangrado irregular y mejora el sangrado en fecha. Posee un índice de Pearl de 0.7. Puede ser utilizado en aquellas mujeres con contraindicación a los estrógenos. No se ha observado ningún efecto tromboembólico en más de 20.000 ciclos estudiados. Posee un efecto positivo en pacientes hipertensas sin modificación de la tensión arterial en las mujeres normotensas. Sin efecto negativo en la masa ósea.

## Cuáles son los conceptos a tener en cuenta

- Ser cautos a la hora de informar, específicamente el riesgo de trombosis y su relación con el anticonceptivo hormonal
- Consejería adecuada
- Evaluar los factores de riesgo de cada mujer ajustados a su necesidad
- Contener a las pacientes, la telemedicina en cualquiera de sus formas ayuda al contacto con la paciente
- Trabajo interdisciplinario para poder darle la mejor indicación a nuestra paciente
- Seguir las guías de recomendación

## Conclusión

En Argentina la anticoncepción sigue siendo una necesidad insatisfecha: solo el 50 al 70 % de mujeres de entre 15 y 49 años utilizan algún método anticonceptivo. Esto provoca una elevada tasa de embarazo no intencional. Se estima que alrededor del 50 % de los embarazos son no intencionales, muchos de los cuales terminan en interrupción.

Por eso es importante simplificar los procedimientos para que la atención sea ágil, en un ambiente seguro y reducir los tiempos de espera en el servicio de salud, implementando estrategias de telemedicina. Garantizar tanto el acceso a los métodos anticonceptivos y a la IVE- ILE. Favorecer el acceso a los LARC, cuyo recambio está sujeto a los límites de tiempo establecidos.

Al estar frente a una enfermedad proinflamatoria y protrombótica, es prioritario no olvidar los factores de riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres usuarias de anticonceptivos orales, para así seguir las guías de recomendaciones ya instauradas.

Inevitablemente la falta de acceso a anticonceptivos ha sido una consecuencia de esta pandemia. Nuestro propósito es tratar de que esta emergencia por COVID-19 no se transforme en una emergencia por embarazos no intencionales.

## Bibliografía

- (1) UNITED NATIONS. Trends in Contraceptive Use Worldwide, 2015. <[https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa\\_pd\\_report\\_2015\\_trends\\_contraceptive\\_use.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_report_2015_trends_contraceptive_use.pdf)>



- (2) SULLY EA, BIDDLECOM A, DARROCH JE, RILEY T, ASHFORD LS, LINCE-DEROCHE N, FIRESTEIN L, MURRO R. Adding It Up: Investing in Sexual and Reproductive Health 2019, New York: Guttmacher Institute; 2020.
- (3) DANIELS K, ABMA JC. Current contraceptive status among women aged 15-49: United States, 2015-2017. NCHS Data Brief, no 327. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2018.
- (4) DANIELS K, ABMA JC. Current contraceptive status among women aged 15-49: United States, 2015-2017 [Figure 3]. NCHS Data Brief, no 327. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2018.
- (5) MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva (ENSSyR), 2013. <[https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy\\_2013.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy_2013.pdf)>
- (6) MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva (ENSSyR), 2013. [Tabla13] <[https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy\\_2013.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy_2013.pdf)>
- (7) MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva (ENSSyR), 2013. [Gráfico3] <[https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy\\_2013.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enssy_2013.pdf)>
- (8) LEFTWICH H, VINICIUS ORTEGA M. Adolescent Pregnancy. Pediatric Clinics of North America, Elsevier; 2016.
- (9) CIARMATORI S, BELARDO A, BOZZA L, CESARATO L, PAGLIANO G, BIGOZZI M, SALORT F, PILNIK S, CARDENAS C, DE COS J, TUTZER M, GOGORZA S. Epidemiología del Aborto Provocado. Servicio de Ginecología, Endocrinología Ginecológica. Hospital Italiano de Buenos Aires. 1º Premio Congreso FASGO Tucumán, 2012.
- (10) CERESSETTO JM. Fisiología de la hemostasia. Introducción general. *Hematología*. 2017;21(Extraordinario:4-6):1-3.
- (11) UNCOS D. Sistema de la coagulación: nuevos conceptos. *Revista Argentina de Anestesiología*. 2006;64(1):37-55.
- (12) GAUNA ME, BERNAVA JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud*. 2020;12(1).
- (13) GUENDOZ C, QUENARDELLE V, RIOU-COMTE N, WELFRINGER P, WOLFF V, ZUILY S, JAGER L, HUMBERTJEAN SELTON L, MIONE G, POP R, GORY B, RICHARD S. Pathogeny of cerebral venous thrombosis in SARS-Cov-2 infection: Case reports. *Medicine*. 2021;100(10):e24708. <<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024708>>

- (14) SELEK A, GÜÇLÜ M, BOLU ŞE. COVID-19 pandemic: what about the gonads? *Hormones*. 2021;20(2):259–268. <<https://doi.org/10.1007/s42000-021-00277-3>>
- (15) THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee on Gynecologic Practice. 2012;112(5).
- (16) JOFFE AR. COVID-19: Rethinking the Lockdown Groupthink. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:625778. <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.625778>>
- (17) Lineamientos para garantizar acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva en el contexto de la pandemia. *Periódico Plan Enia*. 2020:1-4.
- (18) CIARMATORI S, LÓPEZ KAUFMAN C, BONSERGENT S, PRADIER S. Recomendaciones para el manejo de la anticoncepción durante la pandemia COVID-19. Comité de Opinión AMAdA, 2020.
- (19) SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA. Riesgo tromboembólico en la pandemia de COVID-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. Documento, 2020.
- (20) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Cuarta edición; 2020.
- (21) FACULTY OF SEXUAL & REPRODUCTIVE HEALTHCARE (FSRH). UK medical eligibility criteria for contraceptive use; 2019.
- (22) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. Tercera edición; 2018.
- (23) ARCHER DF, AHRENDT HJ, DROUIN D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015;92(5):439-444. <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.014>>



# El tejido adiposo: su papel en disfunciones endocrino-metabólicas

**JOSÉ ESTEBAN COSTA GIL**

UNIVERSIDAD FAVALORO (ARGENTINA)

**EDUARDO SPINEDI**

CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y APLICADA (CENEXA-UNLP)

## Resumen

En esta revisión se describe la relación funcional entre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos y su interdependencia, desde el ciclo glucosa-ácidos grasos y la hipótesis portal de la insulinoresistencia a los nuevos conocimientos sobre los adipocitos marrones y beige, con énfasis en el normal funcionamiento de un patrón endocrino cuya disfunción es clave en la fisiopatología de la DMT2 y la obesidad. Se discute la ectopia o asiento de grasa en tejido magro por incapacidad del tejido adiposo para seguir acopiando lípidos y la actividad endocrina del adipocito, con la producción de moléculas (adipoquinas) que influyen sobre los mecanismos inductores de insulinoresistencia (leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , resistina, etc.) y disfunción de la célula beta. Se describe la disminución de la capacidad oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial y el renacer del concepto de lipogénesis de novo, ambas favoreciendo el acopio de lípido intracelular. En tejidos magros existen pequeñas reservas intracelulares de lípidos que mantienen la regulación de funciones esenciales, aunque si aparece una sobrecarga lipídica el fenómeno conduciría a una disfunción (lipotoxicidad) y a la muerte celular (lipoapoptosis). La tormentosa relación entre los lípidos y el islote de

Langerhans va más allá del esfuerzo funcional que impone la insulinoresistencia periférica sobre la célula  $\beta$  por efectos directos de los lípidos o de sus derivados sobre la función del islote pancreático. Sin déficit de insulina no se desarrolla diabetes.

## Palabras clave

Tejidos adiposos; adipogénesis; lípidos; adipoquinas; obesidad; diabetes tipo 2.

## Introducción

La epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tiene en realidad un sutil integrante: la insulinoresistencia. Dado que el crecimiento asombroso de estos problemas condiciona la salud pública mundial, son las afecciones metabólicas las que matan a través de la enfermedad cardiovascular. Las investigaciones han sido esenciales para desarrollar la idea de asociación entre la obesidad y la DMT2. Así, progresivamente no solo se vinculó a la severidad de la obesidad, sino a la ganancia de peso corporal, la duración de tal ganancia, el tipo clínico y también la evidencia de la prevención o mejora del trastorno metabólico cuando se adelgaza.

La insulinoresistencia como componente esencial en la etiopatogenia de la DMT2 se ha definido tradicionalmente desde el punto de vista glucotóxico. Con el pasar de los años se gestó y se fortaleció la idea de que las grasas influyen de manera decisiva sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, la actividad de la insulina y a través de ellos, en el desarrollo de la DMT2. Existen numerosos trabajos que cimentaron una interesante historia que en parte muestra la tormentosa relación entre la

obesidad y la diabetes; los ácidos grasos libres (AGL) y la glucemia, y el tejido adiposo y los islotes de Langerhans.

En los últimos años ha cambiado dramáticamente la opinión que atribuía a los adipocitos la característica de conformar un tejido para asegurar la reserva energética. Se han hallado y se les atribuye tantas actividades que es difícil reunir todas sus funciones, que los muestra además como una verdadera glándula endocrina<sup>(1)</sup> con un desempeño vital en el metabolismo. El adipocito, como órgano dinámico, regula finamente el balance nutricional a través y por medio de un complejo intercambio con los órganos y el medio que lo rodea, desarrollando entonces una actividad endocrina-paracrina-autocrina.

Existen defectos génicos y efectos ambientales capaces de inducir desde acumulación de grasa central abdominal y en tejidos no adiposos (depósito ectópico de grasa), hasta la movilización de lípidos y la producción de diversas sustancias que se originan en el tejido adiposo pero que influyen en la función de otros órganos, todo como reflejo de un fenómeno de mala adaptación del metabolismo energético. Tal vez, los cambios en los lípidos séricos y tisulares se constituyen en los mayores perpetuadores de la insulinoresistencia. No se conoce aún cuál es el fenómeno original, pero tradicionalmente se considera que las alteraciones en el intercambio de glucosa y de AGL en el músculo y la pérdida la capacidad para suprimir la liberación de AGL y glicerol desde los adipocitos, son fenómenos tempranos en la disfunción metabólica.<sup>(2-4)</sup>

Este conjunto de anomalías nos ha llevado a la revisión de aspectos esenciales del vínculo entre los lípidos y la DMT2: la influencia de los AGL, los conceptos sobre grasa central y ectópica, el paradigma del adipocito secretor y los hallazgos de novedosas evidencias sobre mecanismos que intervienen en la patogenia de la DMT2. Asimismo es imperioso reconocer

que el tejido adiposo es esencial en la regulación del gasto energético, por tanto para la vida, con la propuesta ya analizada que dentro de la homeostasis existiría un eje adipo-insular. El problema es cuando se rompe el equilibrio y el adipocito normo-funcional pasa a ser disfuncional.

## El tejido adiposo blanco, los adipocitos marrones y las mioquinas

Las células adiposas se especializaron para preservar energía y pueden actuar de sensores que generan diferentes respuestas a los cambios en el metabolismo energético. Entre las investigaciones de los últimos años se destacaron dos temas: 1) la biología de adipocitos diferentes, el blanco y el marrón, y 2) las moléculas reguladoras con influencia en la fisiología y la homeostasis energética de los animales (**FIGURA 1**).

El adipocito blanco maduro almacena energía en una sola gota lipídica (univacuolar), tiene un contenido mitocondrial relativamente bajo y escasa proteína desacoplante-1 (UCP-1), produce moléculas de señal que influyen en la ingesta y la sensibilidad y secreción de insulina. En cambio, el adipocito marrón maduro es polivacuolar (múltiples y pequeñas gotas de lípidos) y con un alto contenido de mitocondrias y UCP-1, disipando así la energía química en forma de calor (**FIGURA 2**).

## Los dos tipos clásicos de adipocitos como componentes de los TAB y TAM

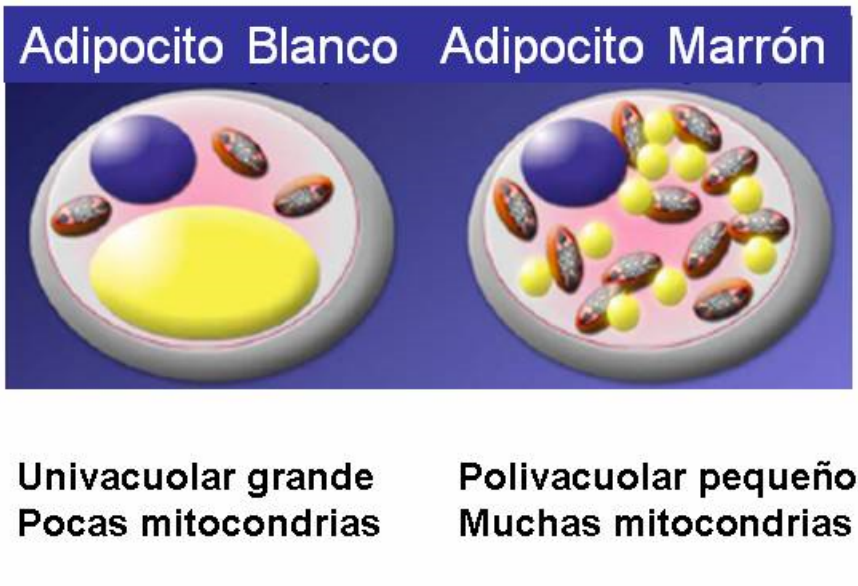


FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS ADIPOCITOS QUE CONFORMAN EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO Y EL MARRÓN (O PARDO)

ADAPTADO DE SPIEGELMAN<sup>(17)</sup>

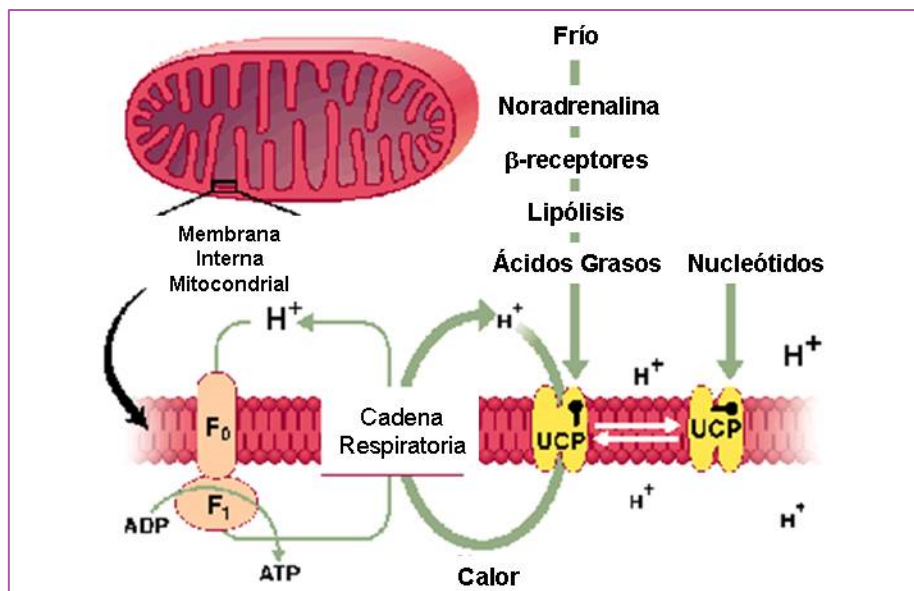


FIGURA 2. ESQUEMA REPRESENTATIVO DEL PROCESO MITOCONDRIAL TERMOGÉNICO QUE OCURRE, FUNDAMENTALMENTE, EN ADIPOCITOS MARRONES (Y «AMARRONADOS»). ESTE PROCESO DISIPADOR DE ENERGÍA OCURRE A EXPENSAS DEL AUMENTO EN EL NÚMERO DE MITOCONDRIAS INTRA-ADIPOCITARIAS

ADAPTADO DE GURA<sup>(54)</sup>

Así como se identificó que las células del TAB al hipertrofiarse en la obesidad, entre otros cambios, producen una moderada cantidad de sustancias pro-inflamatorias,<sup>(5)</sup> también se determinó que el PPAR- $\gamma$ , es uno de los factores reguladores dominantes en el desarrollo de células del TAM.<sup>(6)</sup> A partir de estos conocimientos se desarrolló el concepto que estas células, además de proteger de la hipotermia a la mayoría de los mamíferos, tienen una natural influencia anti-obesidad (endógena) y también de resguardo contra la DMT2, por su alto contenido en mitocondrias y de UCP-1 (generan protones que filtran a través de la membrana interna de la mitocondria y disipan energía química en forma de calor). Los interrogantes claves sobre el TAM se dirigieron a conocer cuáles serían sus funciones dentro del balance energético global y además cómo son los mecanismos endógenos que regulan y modifican la cantidad y/o la función del TAM.

Si bien ambos tejidos adiposos requieren de la actividad PPAR- $\gamma$ , el TAM necesita componentes moleculares adicionales para su desarrollo entre los que se incluyen las denominadas PGC1,<sup>(7)</sup> PGC1- $\alpha$  y  $\beta$ -PGC1 y particularmente PRDM16, que pareció controlar el derrotero hacia el desarrollo a TAM.<sup>(8)</sup>

En el avance de conocimientos, el primer paso fue redescubrir la presencia del TAM en los seres humanos a través de la tomografía captadora de la emisión de positrones (se utilizaba en diagnósticos oncológicos).

Luego, se determinó que la actividad del PRDM16 es indispensable para el desarrollo de TAM. En cultivos de células precursoras de TAM (que finalizaban diferenciándose en adipocitos marrones) se suprimió el PRDM16 mediante un shRNA (silenciador de la expresión de ARNm) que anuló la función del gen específico y los precursores desarrollaron



estructuras que contenían proteínas musculares. Así se demostró que la supresión de PRDM16 cambió la diferenciación de las células de grasa marrón, a células del músculo esquelético. Los resultados se confirmaron por el camino inverso: la expresión de PRDM16 en mioblastos (por técnicas biotecnológicas), los diferenció a células del TAM.<sup>(9)</sup>

Los resultados indicaron que el TAM y el músculo esquelético derivan de un mismo linaje celular. En cambio, el TAB deriva de un linaje celular diferente.<sup>(9)</sup> Sin embargo, se evidenció algo sorprendente: en condiciones particulares (extremo frío o intensa actividad  $\beta$ -adrenérgica) en el TAB surgieron parches con adipocitos marrones, lo cual proporcionó la primera evidencia de que habría dos tipos de células diferentes que se las llamaba células del TAM: el *clásico o típico*, encontrado en depósitos interescapular y perirrenal, y «beige o amarronadas», que emergen en la masa del TAB y contienen UCP-1.<sup>(10)</sup> Resta determinar aún, si hay subtipos adicionales de adipocitos que disipen la energía química.

Los efectos metabólicos se investigaron en ratones control normales y en transgénicos con sobre-expresión (manipulación genética) de PRDM16 sin alteraciones en el tejido adiposo visceral ni en el TAM clásico, pero con una pardización en el TAB subcutáneo, a los que sometió a dieta hipergrasa.<sup>(11)</sup> Los ratones transgénicos tuvieron un área bajo de la curva de glucosa significativamente más pequeña que la de controles, que indicó una mejor tolerancia a la carga de glucosa (FIGURA 3). Se concluyó que la presencia de más grasa beige puede mejorar el metabolismo y la homeostasis de los carbohidratos.

Una respuesta sorprendente fue que el ejercicio (actividad física) indujo la pardización («*browning*») del TAB.

La molécula de PGC1- $\alpha$ , es un potente co-activador de transcripción y regulador clave de la biogénesis mitocondrial en mamíferos. Su presencia

es mayor en TAM que en TAB y cuando se incorpora en este, se expresan más mitocondrias y algunos elementos (no todos) del proceso de «pardización» (amarronamiento).

La expresión celular de PGC1 se incrementa con el ejercicio en animales experimentales y en seres humanos (correr y nadar)<sup>(12, 13)</sup> y se produce biogénesis mitocondrial. Pero también estimula la captación de glucosa, la formación de la unión neuromuscular, la angiogénesis y la oxidación de ácidos grasos.<sup>(14)</sup> Se accedió, en parte, a la compleja fisiología del ejercicio (múltiples variables) por un modelo experimental de células musculares de un animal transgénico con sólo un cambio (por ejemplo, elevación del PGC1- $\alpha$ ). Así, se observó que los ratones con expresión transgénica de PGC1 en el músculo tenían mayor proceso de pardización del TAB subcutáneo y de mRNA de UCP-1, visible en células teñidas del TAB inguinal.<sup>(15)</sup>

La pregunta sobre la posibilidad de una molécula muscular bajo la regulación de PGC1- $\alpha$ , que vincule las funciones de los tejidos muscular y adiposo tuvo su respuesta al determinar experimentalmente una proteína soluble de membrana tipo 1 con un dominio extracelular, que provenía del tejido muscular que indujo la pardización del TAB, sin modificar la función del TAM clásico, se identificó como FNDC5<sup>(15)</sup> y afianzó la idea que la activación de la grasa marrón típica no es lo mismo que la pardización del TAB (FNDC5 es activa en un tipo de grasa y no en el otro).

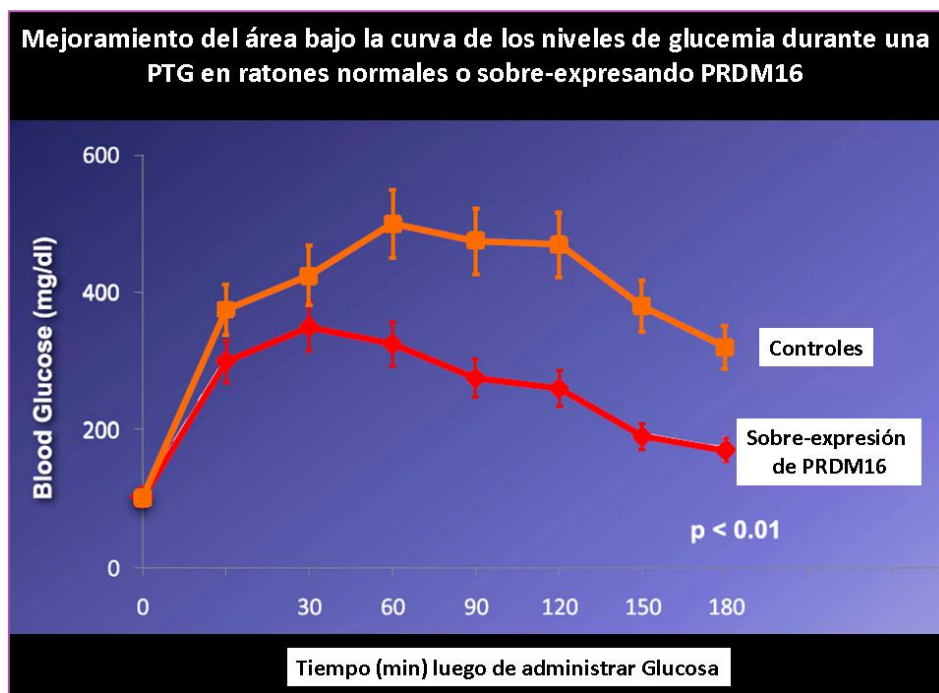


FIGURA 3. LA SOBRE-EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA PRDM16 EN CÉLULAS PRECURSORAS DEL TEJIDO ADIPOSITO MARRÓN RESULTA EN UNA MEJOR TOLERANCIA A LA SOBRECARGA CON GLUCOSA EN UN INDIVIDUO ADULTO ADAPTADO DE SPIEGELMAN<sup>(17)</sup>

La molécula de FNDC5 se clonó y se estudió en profundidad. Se registró como una proteína intracelular, con función y organización de péptido de señal con dominio de fibronectina tipo 3 y un tramo corto hidrófobo que semeja un dominio de transmembrana.<sup>(16)</sup> Se identificó el fragmento secretado por la escisión de FNDC5 como un péptido que representó los aminoácidos 30-143 (112 aminoácidos) y se consideró una mioquina a la que se denominó «irisina» (de Iris: diosa griega que tomó los mensajes de los principales dioses del Olimpo y los bajó a los humanos de la tierra).

Un aspecto intrigante de irisina es que es 100 % de su estructura es idéntica en la mayoría de las especies de mamíferos, que circula en sangre en el orden de 50 nM y actúa sobre las células del TAB subcutáneo para inducir «pardización» cuya actividad protege al organismo de enfermedades metabólicas. Debería enfatizarse que el ejercicio proporciona grandes beneficios a otros tejidos tales como el cerebro, el

hígado, el corazón y al propio músculo esquelético. Asimismo, se reconoce como uno de los factores sobresalientes que causa neurogénesis en seres humanos adultos. También se ha demostrado que lleva a cabo una cierta mejora en pacientes con enfermedad de Alzheimer, Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

Se concluye que hay (por ahora) dos tipos de células de TAM: las «clásicas» y las «beige o marronadas» que aparecen dentro de áreas de TAB (fundamentalmente subcutáneo). El descubrimiento de irisina implicó un mecanismo de señal: FNDC5 es una proteína de superficie que por proteólisis produce una mioquina de 112 aminoácidos que pasa a circulación y actúa sobre pre-adipocitos específicos dentro del TAB (que responderían a estímulos para UCP1 a diferencia de los que quedan blancos, sin posibilidad para responder), modifica su desarrollo y pardiza las células al activar la programación celular para desarrollar su capacidad termogénica (FIGURA 4). La grasa termogénica del hombre semeja los adipocitos beige de los roedores más que la clásica célula marrón.<sup>(15)</sup>

Irisina es un atractivo ejemplo del campo de la investigación traslacional, ya que la experimentación en biología molecular celular avizora su aplicación para la prevención de la obesidad y la DMT2 humana y quizás también, como potencial terapéutica para la obesidad.<sup>(17)</sup>

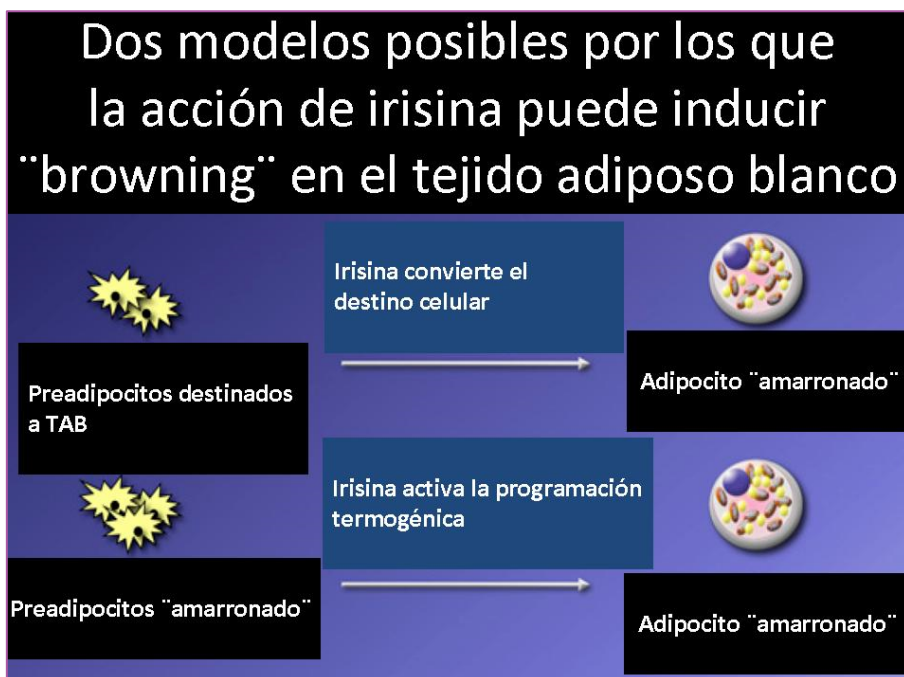


FIGURA 4. POSTULACIÓN ALTERNATIVA DEL EFECTO DE LA MIOQUINA (IRISINA) PARA INDUCIR EL «AMARRONAMIENTO» DEL TEJIDO ADIPOSITO BLANCO, LA IRISINA: PODRÍA CONVERTIR EL DESTINO DE UNA CÉLULA PROGENITORA DE UN ADIPOCITO BLANCO O (Y?) PODRÍA ACTIVAR LA ADIPOGÉNESIS A PARTIR DE UNA CÉLULA PROGENITORA DE ADIPOCITO AMARRONADO

ADAPTADO DE SPIEGELMAN<sup>(17)</sup>

## El tejido adiposo ectópico

Una gran parte de la preocupación del vínculo entre la disfunción adipocitaria y la DMT2, se refiere a que existen evidencias que las grasas se sitúan en órganos y tejidos no preparados para su depósito, en vez de hacerlo en su lugar natural: el tejido adiposo. Esos depósitos se ubican dentro o alrededor de tejidos y órganos magros como los músculos esqueléticos, miocardio, vasos, hígado, riñón y páncreas. Por eso el aumento del contenido de triglicéridos dentro del músculo esquelético entre los obesos y los diabéticos, se considera un potente predictor de insulinoresistencia.<sup>(18)</sup>

La captación, síntesis y reserva de los triglicéridos de los adipocitos y la movilización de esta fuente de energía como AG se regula por delicados

mecanismos que integran factores genéticos, nutricionales y secreción endocrina y paracrina.

Evolutivamente, los adipocitos han servido al propósito de proteger la vida durante los ciclos de hambruna ya que permiten reservar combustibles como triglicéridos en los momentos de disponibilidad, para utilizarlos en los períodos de necesidad de los tejidos y órganos magros (como de alguna manera lo expresó la hipótesis del «genotipo ahorrador de Neel»).(19)

Las pequeñas reservas de grasas intracelulares de los órganos no adiposos se utilizan para esenciales funciones de las células como la manutención de las membranas, la fluidez y las señales celulares. Pero el depósito de un modesto exceso de grasa dentro de un tejido magro, provoca cambios clínicos como resistencia a la insulina, hígado graso, cardiomiopatía y DMT2. ROGER UNGER y DENIS MCGARRY en 1994 acuñaron el término *lipotoxicidad* para denominar a la disfunción que produce la presencia anormal de grasa en un órgano o tejido magro y que incluso puede inducir a la muerte celular lipoapoptosis).(20)

Un balance graso positivo favorece el depósito adiposo. Puede provenir de lípidos exógenos de la dieta y/o posiblemente de precursores no lipídicos que a través del proceso de lipogénesis *de novo* a partir principalmente de carbohidratos y otros productos (como algunos derivados de la acción del etanol), que se convertirían en AG (se requieren sustratos que produzcan AcetilCoA durante su catabolismo y ser susceptibles de convertirse en AG en el metabolismo intermedio). SCHUTZ admitió que aún son incipientes los conocimientos sobre la lipogénesis *de novo* y la mayor parte de sus conceptos «se encuentran aún en la infancia».(21)

Mientras el tejido adiposo conserve su facultad de atesoramiento de grasas, crecerá (en oportunidades en exceso: obesidad) y protegerá al resto de los órganos de la actividad lipotóxica («adipocito amigo»). Sin embargo, existe un cierto momento en el que se pierde la capacidad de reserva y los tejidos magros sufren la sobreoferta de grasas y sus consecuencias. Ese límite que aún no se ha podido definir ni cuándo ni cómo se produce, se lo conoce como «umbral crítico» («adipocito enemigo»).(22)

En la hipótesis del umbral crítico de adiposidad visceral, existe un rango individual para que se acumule una cantidad crítica de tejido adiposo visceral. La sensibilidad del adipocito a la insulina es importante para engordar y acumular masa grasa visceral.(23)

Una vez que se alcanza al umbral, disminuye la sensibilidad a la insulina y el adipocito en una actitud protectora para que no se siga atesorando grasa se hace insulinoresistente con las consecuencias generales y manifestaciones de síndrome metabólico y/o diabetes. Algo notable, es que una modesta pérdida de peso (5-10 %) se acompaña de una disminución del tejido adiposo visceral y un freno o la reversión del proceso.

En la hipótesis se especula que el tejido adiposo es incapaz de mantener secuestradas a las grasas para mantenerla fuera del hígado y el músculo. Cualquier perturbación que provoque la acumulación de AG-AcilCoA y otros metabolitos en estos tejidos, provocaría resistencia a la insulina.

Una aparente paradoja la aportan los cuadros de lipodistrofia en humanos con disminución marcada del tejido adiposo ya que se acompañan de diabetes y manifestaciones de insulinoresistencia. La falta de tejido adiposo en el que se puedan guardar, conduce al exceso de

depósito de grasas en tejidos magros y ello provoca la disminución de la sensibilidad a la insulina y la diabetes. Esta hipótesis encuentra apoyo a nivel experimental con ratones transgénicos que nacen sin tejido adiposo (lipoatrofia) y muestran el depósito de grasas en múltiples órganos e insulinoresistencia severa.

**JAIDEEP MOITRA** y su grupo de colaboradores estudiaron un ratón cuyos adipocitos expresan la proteína AZIP/F-1 que bloquea la función de diversos factores de transcripción (interfiere la unión del DNA).<sup>(24)</sup>

El ratón transgénico denominado A-ZIP/F-1 no tiene tejido adiposo blanco y reduce marcadamente el tejido adiposo marrón, el que a su vez, es inactivo. Tienen un retardo del crecimiento pero en doce semanas sobrepasan su peso habitual, comen, beben y orinan copiosamente, tienen una fecundidad disminuida y muerte prematura. Las consecuencias fisiológicas son profundas: muestra una severa insulinoresistencia, hígado graso y visceromegalia (triplican los triglicéridos hepáticos y musculares), es diabético (la glucemia se eleva x 3), presenta disminución de leptina (20 veces) y aumento de insulina (50 a 400 veces), AGL (x 2) y triglicéridos (x 3-5). El defecto en la acción hormonal es en IRS-1/IRS-2 que depende de la fosfoinositol 3 kinasa tanto en el músculo como en el hígado.

Impresiona el hecho que al trasplantar tejido adiposo normal al ratón A-ZIP/F1, por un lado normaliza el contenido de lípidos en hígado y músculo y la actividad de la insulina, aunque por el otro, no se restauran por completo las alteraciones metabólicas. De alguna manera esto significa que la disminución de los triglicéridos secuestrados es insuficiente, para que se logre la restauración total.<sup>(25)</sup>

Es notable como la obesidad con adipocitos «llenos» y disfuncionales tienen una repercusión metabólica similar a la falta de tejido graso como sucede en la lipoatrofia (adipocito «ausente»).



## Actividades endocrina, paracrina y autocrina del adipocito

Los adipocitos responden a diversas señales y estímulos endocrinos y neurales mediante la formación de proteínas (citoquinas, quemoquinas y hormonas) de las que algunas se vuelcan al torrente circulatorio como la Interleukina-6 (IL-6), resistina, adiponectina y leptina. En cambio otras, actúan de manera paracrina o autocrina, como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Es probable además que el gran adipocito inmaduro tenga una producción y secreción de sustancias diferentes al adipocito pequeño y maduro.

La cualidad secretoria del adipocito lo vincula con diferentes funciones del organismo y con actividades críticas ocasionalmente duales o múltiples, como el apetito, el balance energético, el metabolismo y la sensibilidad a la insulina (AGL, adiponectina, resistina, agouti, ligandos de PPAR). Asimismo sobre la inmunidad (TNF- $\alpha$ , IL-6, complementos y proteína acetiladora). la angiogénesis, la presión arterial, la hemostasia (PAI-1, renina-angiotensina) y el sistema endocrino e incluso también sobre la reproducción (leptina, corticoides, esteroides sexuales, visfatina).<sup>(26)</sup>

**TRAYHURN** consideró que estas proteínas no son estrictamente citoquinas y recomendó que se denominen adipoquinas a las sustancias que se sintetizan y secretan por el adipocito y excluyó de esta calificación a las proteínas que se producen en otros sitios del tejido adiposo, como por ejemplo en los macrófagos.<sup>(27)</sup>

Se han descubierto numerosas adipoquinas pero esto constituye un tema «en progreso», ya que se continúa investigando y describiendo nuevos elementos y funciones.<sup>(28)</sup> Así, se ha demostrado la producción de diversas sustancias (no todas fabricadas por los adipocitos sino incluso

por otras estructuras que constituyen el tejido adiposo) entre las que se encuentran: leptina, adiponectina, resistina, omentina, PAI-1, quemerina, TNF- $\alpha$ , IL-6, visfatina y apelina, proteínas acetiladoras (ASP), etc.<sup>(29)</sup>

La producción de citoadipoquinas anti-inflamatorias y pro-inflamatorias, como IL-6 y el TNF- $\alpha$  y de quemoquinas (una gran familia de pequeñas proteínas involucradas en la vigilancia inmunológica y en la activación y reclutamiento de poblaciones celulares específicas durante la enfermedad) evidencian la participación del tejido adiposo en la respuesta inmune innata y adquirida. Además se considera que tanto leptina, como adiponectina, resistina y visfatina participan en la regulación de la función de monocitos y macrófagos que secretan moléculas que se conectan con la respuesta inmune innata. Asimismo, algunos autores consideran que los preadipocitos y adipocitos expresan un amplio espectro de receptores *toll-like* que pueden convertirlos en células símil-macrófagos.<sup>(30)</sup> No se descarta que en sujetos desnutridos, la caída de leptina sea uno de los factores por los que aumenta la predisposición a las infecciones.

Leptina y adiponectina son las adipoquinas que más se han estudiado.

Leptina que se produce principalmente en los adipocitos maduros, aunque se ha detectado además en el fondo gástrico, en el músculo esquelético, el hígado y la placenta. Se descubrió en 1994 por el grupo de **FRIEDMAN**, mediante clonación posicional por mutación de un gen simple en el ratón ob/ob.<sup>(31)</sup>

Para **UNGER** el hecho de que las ratas lipodistróficas se recuperen al trasplantar tejido adiposo o al administrarles leptina, muestra que la secreción hormonal de los adipocitos es fundamental para proteger a la célula del daño lipotóxico.<sup>(32)</sup>

Es extremadamente interesante la hipótesis de la actividad antiesteatósica de leptina, que regularía en tejidos no adiposos la homeostasis intracelular de los AG y triglicéridos con el objeto de mantener un aporte apropiado para la función celular y evitar la sobrecarga lipídica. Los AG de cadena larga proveen bloques para las membranas biológicas, es la fuente de componentes de señales celulares y como solo aporta escasa energía, esta llega desde una fuente extracelular como son los adipocitos, que guardan grandes cantidades de lípidos y los exportan según la demanda. Así, las células no adiposas tienen una reserva enorme de energía externa sin que se comprometa a sus lípidos intracelulares que se necesitan para funciones esenciales y elementales.<sup>(33)</sup>

Durante la sobrecarga de triglicéridos, los lípidos se atesoran primariamente en los adipocitos y no se distribuyen por igual en todas las células. Por eso es imprescindible que mientras se depositen triglicéridos, los adipocitos envíen una señal que no permita la acumulación de las grasas en otros tejidos y las confinen en las células adiposas (cuyo contenido de triglicéridos varía en un amplísimo rango según el ingreso de grasas). UNGER consideró que esa señal es la leptina que produce un monopolio de grasas por los adipocitos de tal manera que el contenido de triglicéridos en tejidos no adiposos está confinado a límites estrechos sin relación con la ingesta de alimentos y además tiene varias vías metabólicas mas bien dirigidas a la oxidación de AG, que a la lipogénesis.<sup>(34)</sup> Así, en períodos de sobrenutrición se disipa la energía innecesaria del exceso de AG como calor y en esta actividad oxidativa tienen una intervención destacada, las enzimas desacoplantes.<sup>(35)</sup>

La leptina protege ante oferta en exceso de alimentos pues carga los TG en los adipocitos, pero cuando se desarrolla la leptinorresistencia aparece el depósito de grasas en tejidos no adiposos (esteatosis).

Adiponectina es una hormona proteica de molécula monomérica con 244 aminácidos que se sintetiza exclusivamente en tejido adiposo (los adipocitos omentales secretan más adiponectina que los subcutáneos), se vincula a la sensibilidad sistémica a la insulina e influye en el metabolismo de la glucosa y de las grasas (uno de los «eslabones» entre lípidos y glúcidos). Se encuentra en altas concentraciones en sangre (500-30.000 ug/L) y circula en dos isoformas.<sup>(36)</sup>

Los niveles de adiponectina son más elevados en mujeres (¿diferencia en tamaño y distribución de adipocitos?) se relacionan con la insulinosensibilidad (e inversamente con insulinoresistencia), la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular y tiene acción antiinflamatoria (con analogía estructural con TNF- $\alpha$ ). La adiponectina circulante desciende en la obesidad, la insulinoresistencia y en la DMT2, pero más aún si esas condiciones se acompañan de enfermedad cardiovascular.<sup>(37)</sup>

No se han identificado claramente ni los receptores de adiponectina ni las vías de señal que median en sus efectos metabólicos. El nexo de la adiponectina como protector de enfermedad cardiovascular sería directo e indirecto ya que posee efectos sobre el endotelio en el que suprime la respuesta inflamatoria, inhibe la proliferación celular de músculos lisos vasculares y frena la conversión de macrófagos a células espumosas. En cambio su descenso, acentúa la proliferación neointimal en respuesta a la injuria (por corte vascular) y se vincula con el aumento de TG, de LDL pequeñas densas y de apo B.<sup>(38)</sup>

Los niveles de adiponectina se elevan cuando los obesos adelgazan, lo que se podría justificar por el hecho que los adipocitos plenos de TG producen menos adiponectina que los pequeños y maduros (a su vez con mayor insulinosensibilidad). En cultivo de adipocitos, la insulina aumenta

la expresión de adiponectina. Se podría postular que la adiponectina es baja en la DMT2 debido a que los adipocitos tienen una pobre sensibilidad a la insulina. Pero para **DEFRONZO** la disminución de la adiponectina reflejaría «el síndrome de la célula adiposa disfuncional (adiposopatía)». <sup>(39)</sup>

**YAMAHUCHI, GAVRILOVA** y cols. lograron con la combinación de leptina y de adiponectina que se normalizaran los niveles de glucosa en la rata con diabetes lipoatrófica. Observaron que hubo menos depósito de TG en el hígado y en el músculo, se mejoró la expresión de genes involucrados en el uso y en el transporte de lípidos y aumentó la oxidación de las grasas en los miocitos. <sup>(40)</sup>

Se ha demostrado que las tiazolidinedionas (agentes insulinosensibilizadores agonistas de PPAR) regulan la expresión de adiponectina en el tejido adiposo blanco y en sus niveles plasmáticos y se ha propuesto que estas formas de regulación constituyen los mecanismos más importantes por el que estos fármacos, inducen la mejoría de la insulinoresistencia vinculada a la obesidad y a la DMT2.

## Lipotoxicidad y lipoapoptosis

Un adipocito con función normal protege contra el daño lipotóxico y tiene actividad antiesteatótica. El término de lipotoxicidad no incluye solo la noxa que resulta de la sobrecarga lipídica por exceso de AGs versus la capacidad de oxidación, sino que se suma y se amplía a las consecuencias del exceso de glucosa («gluco-lipotoxicidad»).

Aún no se ha dilucidado si la acumulación de triglicéridos en células magras es la causa de la lipotoxicidad o simplemente un marcador. Una vez que un AG ingresa a la célula tiene diferentes posibilidades:

1. Oxidarse,
2. Guardarse en reserva como triglicérido o
3. Dirigirse a vías alternativas no oxidativas con efectos deletéreos, pues inducen la formación de sustancias nocivas como las ceramidas o de moléculas reactivas de lípidos que favorecen la disfunción o aceleran la apoptosis celular.

El metabolismo no oxidativo de los productos de los AG de cadena larga provoca el cúmulo de triacilglicerol y ceramidas (es posible incluso en la célula  $\beta$  y causaría primero lipotoxicidad mediada por óxido nítrico y luego muerte celular o lipoapoptosis). No está aún claramente explicado el mecanismo molecular del inicio de la leptinorresistencia. Esto último se produce a través de la activación de caspasas (cisteín-proteasas, cuyo residuo cisteína media la ruptura de otras proteínas y son esenciales en la muerte celular programada).

Las ceramidas pueden, a su vez, aumentar el óxido nítrico que causa la apoptosis en células cargadas de lípidos.<sup>(41)</sup> De la misma forma, existen experimentos que muestran que la generación de especies de oxígeno reducido también produce lipotoxicidad por una vía independiente a las ceramidas.<sup>(42)</sup>

Las células  $\beta$  y los cardiomiocitos son células propensas a sufrir la disminución de su población celular por acción de los lípidos.

## El tejido adiposo y la célula beta pancreática

Los lípidos muestran efectos sobre la función y la supervivencia de las células  $\beta$ , sin embargo no se conocen la totalidad de los eventos que conducen a la insulinodeficiencia.

Los AG ejercen un efecto dual sobre la secreción de insulina. Los AGL son imprescindibles para la secreción de insulina en ayunas y actúan en los últimos pasos del proceso de acoplamiento-secreción con acción sobre la exocitosis del gránulo de insulina. También se describen otros mecanismos posibles, entre los que se destacan la unión de los AG con su receptor GPR-40 (recientemente descrito) que tienen una alta expresión en la célula  $\beta$ .<sup>(43)</sup>

Los estudios de SAKO y GRILL en 1990 fueron los primeros en los que se comparó el efecto en corto y largo plazo de la hiperlipidemia experimental sobre la secreción de insulina. Demostraron que la infusión de lípidos al principio estimula la secreción de insulina inducida por la glucosa, mientras que por un largo plazo, inhibe la secreción. Por primera vez explicaron en investigación básica, la dependencia del tiempo en la respuesta de la célula  $\beta$  a las grasas.<sup>(44)</sup>

La exposición de los islotes a niveles altos de AG, mejora la secreción de insulina si el estímulo de glucosa es bajo, en cambio suprime la secreción de insulina si el estímulo de glucosa es elevado. Se han propuesto diversos modos de acción:<sup>(45-47)</sup>

1. La alteración en la expresión de genes que codifican a enzimas del metabolismo de la glucosa y aumentan de factores que elevan la oxidación de los AG.
2. El aumento del desacoplamiento en las mitocondrias con lo que desciende el ATP, que es esencial en la secreción de insulina (sobre-expresión de proteína desacoplante 2 UCP2).
3. Elevación de las ceramidas y de especies de oxígeno reducido.
4. La inducción de apoptosis y reducción de su capacidad de reproducción, como se ha observado por la acción del ácido palmítico (saturado) *in vitro*.

El tipo de AG también afecta a las células. Los AG saturados favorecerían la apoptosis betacelular (vía PKC-delta), en cambio los AG insaturados protegerían contra la actividad apoptótica de los saturados.

El contenido graso en el páncreas se relaciona en forma negativa con la secreción de insulina, sin embargo la dificultad para medir los triglicéridos en la célula  $\beta$  no permite que se defina con claridad aún, la totalidad de las funciones que cumplen en el tejido pancreático. Así también se especula que la acción adversa de los niveles de AGL sobre la respuesta secretoria de insulina, acentúa el efecto glucotóxico de la hiperglucemia sobre la célula  $\beta$  (glucolipotoxicidad) y aceleraría la evolución de la enfermedad.

## El futuro: Nuevas líneas de investigación

Se reconoce que existen factores de transcripción que son claves para la regulación del metabolismo y la homeostasis de los lípidos y tal vez influyen en el proceso de lipotoxicidad: la familia de la proteína-1 ligadora de elementos reguladores de esteroides (SREBP1 o *Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1*), ya que controlan la expresión de un número de enzimas que se requieren para la síntesis endógena de colesterol, AGs, triglicéridos y fosfolípidos. A su vez, los esteroides/AG/triglicéridos constituyen un *feed-back* negativo que inhibe la activación de SREBP para que se reduzca la síntesis de lípidos.

Hay tres isoformas con diferentes efectos: SREBP-1a, SREBP-1c y SREBP-2. Estudios experimentales han mostrado que la SREBP1c es una isoforma que se regula por nutrientes y modula por la insulina, que también se expresa en tejido adiposo blanco humano y se vincula con la síntesis *de novo* de AG y triglicéridos.<sup>(48)</sup> Se especula con la posibilidad que la



ausencia de SREBP1c en los adipocitos, afecte el almacenamiento de triglicéridos, lo que aumentaría el flujo de AGL en circulación y hacia otros tejidos. En definitiva, provocaría lipotoxicidad.<sup>(48)</sup>

Otro punto en desarrollo son las investigaciones sobre la familia de PPAR, íntimamente involucrada con el metabolismo de lípidos, carbohidratos e incluso se describen dos subtipos de estos receptores nucleares (que representan el sitio de acción de agonistas sintéticos): PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ . Al subtipo alfa, se lo considera en relación al proceso oxidativo de los AG, mientras que al gamma se lo vincula a la redistribución grasa (de visceral a subcutánea) y a los niveles de adiponectina, una adipoquina a la que aumenta. Al activar PPAR- $\gamma$  hay un descenso de los AGL plasmáticos y la mejoría de la sensibilidad a la insulina. El efecto de los agonistas de PPAR- $\alpha$  sobre el metabolismo de lípidos podría también producir cierta mejora en la sensibilidad a la insulina. Se dispone de agonistas que activan selectivamente PPAR- $\alpha$  (por ejemplo fibratos) o PPAR- $\gamma$  (por ejemplo tiazolidinedionas), aunque también existen agonistas duales PPAR- $\alpha/\gamma$  que suponen más amplios beneficios, que aquellos que son agonistas específicos.

El concepto sobre la lipogénesis *de novo* ha tenido vaivenes y se ha subestimado su valor y posible mecanismo de protección de la acumulación exagerada de grasas, ya que la conversión de glúcidos en grasas es un proceso que requiere de alta energía, si se compara con el depósito de lípidos exógenos como grasa corporal. Para guardar grasas, se utiliza alrededor del 25 % de la energía que contienen los hidratos de carbono, en cambio solo se necesita un 2 % del gasto de los triglicéridos dietarios para depositarse. Sin embargo aún existen numerosos interrogantes y controversias con referencia a la lipogénesis *de novo*, que van desde su importancia fisiológica, influencia en procesos patológicos o

incluso sobre el lugar principal de producción (¿hígado y/o tejido adiposo?).<sup>(49, 50)</sup>

Energía y defensa son elementales para la vida, por eso los sistemas metabólico e inmunológico aunque son independientes, tienen funciones que se interrelacionan y se regulan uno a otro. Muchas hormonas, citoquinas, proteínas de señal, factores de transcripción y lípidos bioactivos, pueden cumplir funciones tanto metabólicas, como inmunológicas. Se reconoce la unión entre desnutrición e inmunodeficiencia, pero hoy se alerta sobre el vínculo de la obesidad, diabetes, enfermedad grasa del hígado y aterosclerosis con la respuesta inflamatoria crónica por una anormal producción de citoquinas, el aumento de reactantes de fase aguda y la activación de vías de señal inflamatoria. Se especula que la respuesta inflamatoria leve y amplia que se observa en las enfermedades metabólicas, se inicia en los propios adipocitos disfuncionales o potencialmente en sus estructuras vecinas perturbadas por el crecimiento adipocitario, como son las células reticuloendoteliales y los precursores adipocitarios. También hay macrófagos que infiltran al tejido adiposo en expansión y es probable que estas células produzcan mediadores inflamatorios por sí mismos o por coacción con los adipocitos. Algunos de estos mediadores exhiben patrones de expresión o influyen en la actividad de la insulina.

## Conclusiones

Entre las misiones y funciones de los glúcidos y de las grasas no existe solo relación recíproca sino también dependencia metabólica. La elevación de la glucemia en el periodo prandial (absorción), se acompaña de la secreción de insulina que suprime la liberación de AG en los adipocitos y

se estimula la captación y la utilización de la glucosa por el músculo. En los periodos interprandiales (pos-absorción), caen la glucosa y la insulina y desde el tejido adiposo se liberan AGL, que constituyen el combustible principal del músculo.

El adipocito, el tejido adiposo y las grasas circulantes cumplen un rol trascendente en la maquinaria metabólica y es notable como la disfunción adipocitaria influye sobre el estado del resto de los órganos, principalmente los del «Triunvirato de DeFronzo: músculo, hígado y célula beta». Hoy se extiende en forma directa o indirecta (pasando por enfermedades metabólicas) al aparato cardiovascular.

Los conceptos del ciclo glucosa-ácidos grasos (**RANDLE**) y la hipótesis portal de la insulinoresistencia constituyeron los intentos tradicionales de explicación racional que se utilizaron durante años para describir el vínculo entre los metabolismos glucídico y lipídico, la obesidad, el fenómeno de resistencia a la insulina y la diabetes.

Investigaciones posteriores evidenciaron que para evitar la producción de alteraciones metabólicas, el adipocito tiene un cometido esencial: mantener la capacidad para acumular y oxidar lípidos y de alguna manera, proteger al resto de los tejidos. Cuando pierde dichas cualidades, los AG circulan en mayor cantidad e incluso forman derivados no oxidativos que se acumulan dentro de las células y alteran la función (lipotoxicidad) o incluso aceleran la apoptosis en órganos esenciales para la homeostasis metabólica. Esto se conoce como el paradigma de la ectopia grasa.

Este concepto se sostiene por tres líneas de evidencia:<sup>(51)</sup>

1. El aumento del volumen de la célula adiposa. El gran tamaño adipocitario representaría el fallo de la masa de tejido adiposo para expandirse y así ajustar cualquier aumento del flujo de

energía. En las lipoatrofias con insulinoresistencia severa y diabetes se reconoce que el cuadro es consecuencia del depósito ectópico de lípidos en el hígado, el músculo y la célula  $\beta$ .

2. El envío y asiento de lípidos al músculo esquelético, el hígado y probablemente a la célula  $\beta$  como sucede en los pacientes más obesos. Así, diversos estudios muestran que existe una alta correlación entre la infiltración lipídica muscular y hepática y el grado de resistencia a la insulina.
3. Incapacidad para oxidar la totalidad de las grasas disponibles, ya sea en el propio adipocito como en los tejidos magros, que no se desembarazan y acumulan grasas en sus estructuras.

De allí que algunos autores interpretaran a la insulinoresistencia por las grasas como una «lipodistrofia adquirida». El aumento de los lípidos intramiocelulares provoca defectos de señal, reduce el transporte de glucosa que depende de insulina en el músculo, disminuye la síntesis de glucógeno y altera la supresión de la producción endógena de glucosa por el hígado.

Una prueba clínica de común observación es el asiento de las grasas en el hígado. Se traduce en el denominado *hígado graso*, de sorprendente prevalencia y no muy severas consecuencias para la mayor parte de los pacientes, aunque se reconoce que un grupo pequeño puede evolucionar a esteatohepatitis y finalizar con una cirrosis de tipo no alcohólica. Es el órgano central del metabolismo, aunque aún no se conoce en profundidad los mecanismos que producen resistencia hepática a la insulina, como consecuencia de las grasas.

Desde la fisiopatología se considera que existe un patrón adipo-insular. Su funcionalidad mantiene una íntima relación con la del eje hipotálamo-

hipofiso-corticoadrenal, que involucraría dos señales endógenas (insulina y glucocorticoide, respectivamente) con capacidad adipogénica por excelencia. La disfunción de una o ambas estructuras (insulinorresistencia y/o hipercortisolismo) facilitaría la expansión hipertrófica de la masa de tejido adiposo blanco (fundamentalmente el omental perivisceral), caracterizada por disfunción endocrino-metabólica del adipocito blanco con su impacto sobre desarrollo de la obesidad y la DMT2. El «paradigma endocrino» por el que el tejido adiposo secreta una variedad de moléculas de señal y sustancias con un potente efecto metabólico sobre otros tejidos, cercanos o distantes<sup>(52)</sup> y que tendrían fundamental influencia sobre los mecanismos productores de insulinorresistencia (leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , resistina, etc.) y en el estado inmunológico (inflamación de grado leve), endocrino y vascular.

Se investiga con entusiasmo las causas y las consecuencias del cúmulo de grasa perivascular, pericardial y miocárdica. **GIANLUCA PERSEGHIN** dedicó gran parte de su conferencia y Premio «Camilo Golgi» en el congreso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes 2009, a mostrar la evolución de estos conocimientos y posibles vínculos con la aterosclerosis y la insuficiencia cardiaca. El contenido elevado de lípidos miocárdicos en los obesos y diabéticos se vincula con la disfunción mitocondrial y contráctil y podría preceder al desarrollo de insuficiencia cardiaca. En una reciente publicación se concluyó que la grasa pericardial se asoció con mayor fuerza al desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria que la medición simple antropométrica de la obesidad abdominal.<sup>(53)</sup>

Todo esto en el devenir de nuevos aspectos sobre la disminución de la capacidad oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial, el renacer del concepto de lipogénesis de novo que favorecerían el atesoramiento de grasas intracelular (uno por fallos en la eliminación y otros por producción

de grasas desde carbohidratos y proteínas). UNGER y MCGARRY argumentaron que en tejidos magros existen pequeñas reserva intracelular de grasas que mantienen una severa regulación de funciones esenciales, pero si aparece una sobrecarga de lípidos, el fenómeno conduciría a disfunción celular (lipotoxicidad) y a la muerte celular (lipoapoptosis).

Es una decisión audaz. Sin embargo, bajo la luz de los conocimientos actuales se podría integrar las hipótesis y las evidencias y deducir que no hay una única causa, recorrido ni mecanismo (FIGURA 5). En un trasfondo génico particular y fenómenos epigenéticos que desencadenan o asisten, se excede la capacidad para almacenar energía por parte del tejido adiposo. Se desencadenan así dos tipos de fenómenos, uno tisular y otro sistémico. El primero se representa por la ectopia grasa en tejidos magros, tal vez acentuado por trastornos en la maquinaria oxidativa y la posibilidad de formación de grasas desde fuentes no lipídicas. Desde el camino sistémico se reconoce tradicionalmente el aumento de los AGL y la producción de adipoquinas por parte de los adipocitos, entre ellas leptina y adiponectina cuya anomalía influye causalmente en el asiento ectópico de grasas. Es claro hoy, que los AGL contribuyen en forma decisiva en el fenómeno de insulinoresistencia que provoca un esfuerzo funcional agotador a la célula beta, pero también en cantidades excesivas y en exposiciones prolongadas, en forma directa la intoxica. Asimismo, las adipoquinas son moléculas de señal que influyen sobre la sensibilidad a la insulina, pero también sobre fenómenos inflamatorios que terminarán lesionando gravemente a la célula beta (y a otros órganos como el árbol arterial, al hígado y el riñón).

Además hay que integrar al tejido adiposo calorigénico, no solo por la novedad que significa la presencia de células beige en el humano con funciones de disipación de calor y la hormona Irisina, que abrió un nuevo

panorama para interpretar el gasto energético al constituir una miokina, que vincula la actividad muscular y la pardización del tejido adiposo blanco.

Finalmente, la tormentosa relación entre el tejido adiposo y el islote de Langerhans va más allá del esfuerzo funcional que impone la insulinoresistencia periférica a la célula  $\beta$  y tiene sustento en los efectos directos de los lípidos o sus derivados sobre la biosíntesis y la secreción de insulina. Y sin déficit de insulina no hay diabetes.

Es una historia larga de encuentros y desencuentros, desde las moscas de Minkowski a las demostraciones de Krebs, Randle, McGarry, Reaven, DeFronzo, Ferraninni, Shulman, Unger, Scherer como puntos notables que alientan y despiertan entusiasmo por un tema, que en la práctica se traduce por una epidemia, que aún no muestra signos de mejora clínica (ni epidemiológica).

A estos, se suman nuevos aspectos que lejos de permitir una explicación consolidada de los mecanismos íntimos de la insulinoresistencia, le agregan una apasionante cuota de incertidumbre al rompecabezas que resulta tratar de explicar uno de los fenómenos metabólicos más trascendentes, por su influencia directa sobre la salud de las personas.

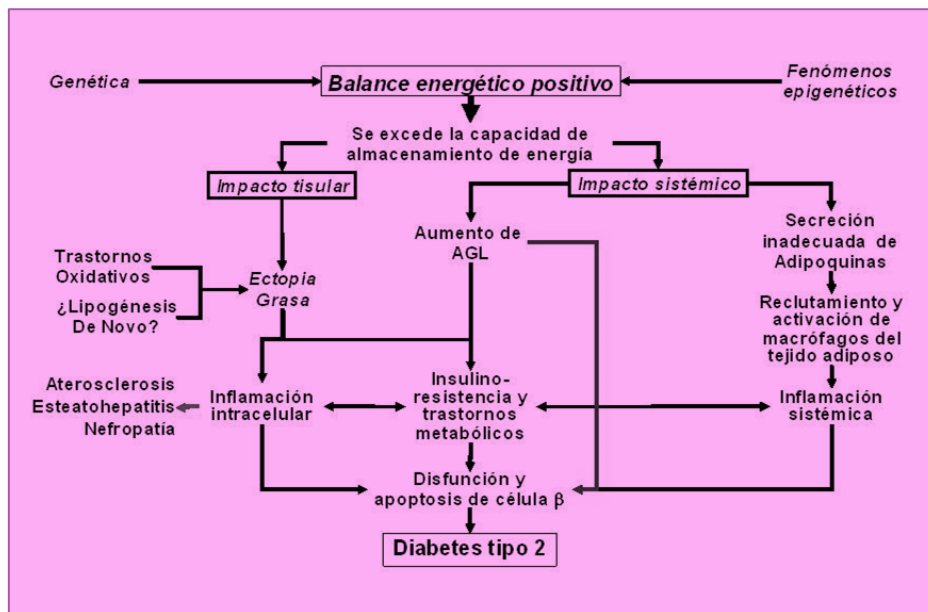


FIGURA 5. INTEGRACIÓN EXPLICATIVA DE LA RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO Y EL DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

## Bibliografía

- (1) WOZNIAK SE, GEE LL, WACHTEL MS, FREZZA EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? *Dig Dis Sci*. 2009;54:1847-1856. <<https://doi.org/10.1007/s10620-008-0585-3>>
- (2) LELLIOT C, VIDAL PUIG AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid-oxidation. *International J Obesity*. 2004;28:S22-S28. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802854><
- (3) MOLINA JM, CIARALDI TP, BRADY D, OLEFSKY JM. Decreased activation rate of insulin-stimulated glucose transport in adipocytes from obese subjects. *Diabetes*. 1989;38(8):991-995. <<https://doi.org/10.2337/diab.38.8.991>>
- (4) CARNIE JA, SMITH DG, MAVRIS-VAVAYANNIS M. Effects of insulin on lipolysis and lipogenesis in adipocytes from genetically obese (ob/ob) mice. *Biochem J*. 1979;184(1):107-112.
- (5) HOTAMISLIGIL GS, SHARGILL NS, SPIEGELMAN BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. <<https://doi.org/10.1126/science.7678183>>



- (6) TONTONOV P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994;79(7):1147-1156. <[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90006-x)>
- (7) PUIGSERVER P, WU Z, PARK CW, GRAVES R, WRIGHT M, SPIEGELMAN BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92(6):829-839. <[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5)>
- (8) SEALE P, KAJIMURA S, YANG W, CHIN S, ROHAS LM, ULDRY M, TAVERNIER G, LANGIN D, SPIEGELMAN BM. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab*. 2007;6:38-54. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.001>>
- (9) SEALE P, BJORK B, YANG W, KAJIMURA S, CHIN S, KUANG S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7202):961-967. <<https://doi.org/10.1038/nature07182>>
- (10) PETROVIC N, WALDEN TB, SHABALINA IG, TIMMONS JA, CANNON B, NEDERGAARD J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010;285(10):7153-7164. <<https://doi.org/10.1074/jbc.m109.053942>>
- (11) SEALE P, CONROE HM, ESTALL J, KAJIMURA S, FRONTINI A, ISHIBASHI J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(1):96-105. <<https://doi.org/10.1172/jci44271>>
- (12) WRIGHT DC, HAN DH, GARCIA-ROVES PM, GEIGER PC, JONES TE, HOLLOSZY JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. *J Biol Chem*. 2007;282(1):194-199. <<https://doi.org/10.1074/jbc.m606116200>>
- (13) BAAR K, WENDE AR, JONES TE, MARISON M, NOLTE LA, CHEN M, KELLY DP, HOLLOSZY JO. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J*. 2002;16(14):1879-1886. <<https://doi.org/10.1096/fj.02-0367com>>
- (14) HANDSCHIN C, SPIEGELMAN BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr Rev*. 2006;27(7):728-735. <<https://doi.org/10.1210/er.2006-0037>>
- (15) BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI MP, KORDE A, YE L, LO JC, RASBACH KA, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-468. <<https://doi.org/10.1038/nature10777>>

- (16) Svensson KJ, Long JZ, Jedrychowski MP, Cohen P, Lo JC, Serag S, Kir S, Shinoda K, Tartaglia JA, Rao RR, Chédotal A, Kajimura S, Gygi SP, Spiegelman BM. A Secreted Slit2 Fragment Regulates Adipose Tissue Thermogenesis and Metabolic Function. *Cell Metab.* 2016;23(3):454-466. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.008>>
- (17) SPIEGELMAN BM. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes.* 2013;62(6):1774-1782. <<https://doi.org/10.2337/db12-1665>>
- (18) KELLEY DE, GOODPASTER BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001;24(5):933-941. <<https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.933>>
- (19) NEEL JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet.* 1962;14(4):353-362.
- (20) LEE Y, HIROSE H, OHNEDA M, JOHNSON JH, MCGARRY JD, UNGER RH. b-Cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-b-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(23):10878-10882. <<https://doi.org/10.1073%2Fpnas.91.23.10878>>
- (21) SCHUTZ Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:S3-S11. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802852>>
- (22) SZCZEPANIAK LS, BABCOCK EE, SCHICK F, DOBBINS RL, GARG A, BURNS DK, MCGARRY JD, STEIN DT. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol.* 1999;276(5):E977-E989. <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.276.5.e977>>
- (23) FREEDLAND ES. Critical Visceral Adipose Tissue Threshold (CVATT). Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab.* 2004;1:12. <<https://doi.org/10.1186%2F1743-7075-1-12>>
- (24) MOITRA J, MASON MM, OLIVE M, KRYLOV D, GAVRILOVA O, MARCUS-SAMUELS B, FEIGENBAUM L, LEE E, AOYAMA T, ECKHAUS M, REITMAN ML, VINSON C. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev.* 1998;12(20):3168-3181. <<https://doi.org/10.1101/gad.12.20.3168>>
- (25) COLOMBO C, CUTSON JJ, YAMAUCHI T, VINSON C, KADOWAKI T, GAVRILOVA O, REITMAN ML. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes.* 2002;51(9):2727-2733. <<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2727>>

- (26) MEIER U, GRESSNER AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chem.* 2004;50(9):1511-1525. <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>>
- (27) TRAYHURN P, WORLD L. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *B J Nutr.* 2004;92(3):347-355. <<https://doi.org/10.1079/bjn20041213>>
- (28) HAVEL PJ. Update on Adipocyte Hormones. Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes.* 2004;53(Suppl 1):S143-S151. <<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s143>>
- (29) GUZIK TJ, MANGALAT D, KORBUT R. Adipocytokines. Novel link between inflammation and vascular function? *J Physi Pharmacology.* 2006;57(4):505-528.
- (30) SCHÄFFLER A, SCHÖLMERICH J, SALZBERGER B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol.* 2007;28(9):393-399. <<https://doi.org/10.1016/j.it.2007.07.003>>
- (31) ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD D, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;374(6505):425-432. <<https://doi.org/10.1038/372425a0>>
- (32) ABU-ELHEIGA L, MATZUK MM, ABO-HASHEMA KA, WAKIL SJ. Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science.* 2001;291(5513):2613-2616. <<https://doi.org/10.1126/science.1056843>>
- (33) UNGER RH, ZHOU Y-T, ORCI L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells : Novel rol of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(5):2327-2332. <<https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2327>>
- (34) ZHOU YT, SHIMABUKURU M, WAN MY, LEE Y, HIGA M, MILBURN JL, NEWGARD CB, UNGER R. Role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in disease of pancreatic  $\beta$  cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(15):8898-8903. <<https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8898>>
- (35) ZHOU Y-T, SHIMABUJURO M, KOYAMA K, LEE Y, WANG M-Y, TRIBU F, NEWGARD CB, UNGER RH. Induction by leptin of uncoupling protein 2 and enzymes of fatty acid oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(12):6386-6390. <<https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6386>>
- (36) CNOP M, LANDCHILD MJ, VIDAL J, HAVEL PJ, KNOWLES NG, CARR DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentration. *Diabetes.* 2002;51(4):1005-1015. <<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1005>>

- (37) MATZUSAWA Y, FUNAHASHI T, NAKAMURA T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci.* 1999;892:146-154. <<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07793.x>>
- (38) KAZUMI T, KAWAGUCHI A, SAKAI K, HIRANO T, YOSHINO G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002;25(6):971-976. <<https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.971>>
- (39) BAYS H, MANDARINO L, DEFRONZO RA. Role of the Adipocyte, Free Fatty Acids, and Ectopic Fat in pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463-478. <<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030723>>
- (40) UNGER RH. Lipotoxicity Disease. *Annu Rev Med.* 2002;53:319-336. <<https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.104057>>
- (41) CLINE GW, PETERSEN KF, KRSSAK M, SHEN J, HUNDAL RS, TRAJANOSKI Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 1999;341(4):240-246. <<https://doi.org/10.1056/nejm199907223410404>>
- (42) LISTENBERGER LL, ORY DS, SCHAFFER JE. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. *Biol Chem.* 2001;276(18):14890-14895. <<https://doi.org/10.1074/jbc.m010286200>>
- (43) ITOH Y, KAWAMATA Y, HARADA M, KOBAYASHI M, FUJII R, FUKUSUMI S, OGI K, HOSOYA M, TANAKA Y, UEJIMA H, TANAKA H, MARUYAMA M, SATOH R, OKUBO S, KIZAWA H, KOMATSU H, MATSUMURA F, NOGUCHI Y, SHINOHARA T, HINUMA S, FUJISAWA Y, FUINO M. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature.* 2003;422(6928):173-176. <<https://doi.org/10.1038/nature01478>>
- (44) SAKO Y, GRILL VE. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology.* 1990;127(4):1580-1589. <<https://doi.org/10.1210/endo-127-4-1580>>
- (45) BRUN T, ASSIMACOPOULOS-JEANNET F, CORKEY BE, PRENTKI M. Long chain fatty-acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetes.* 1997;46(3):393-400. <<https://doi.org/10.2337/diab.46.3.393>>

- (46) EITEL K, STAIGER H, BRENDEL MD, BRANDHORST H, BRETZEL RG, HÄRING HU, KELLERER M. Apoptosis induced by free fatty acids. *Med Klin*. 2003;98(5):248-252. <<https://doi.org/10.1007/s00063-003-1253-1>>
- (47) SZENDROEDI J, RODEN M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(1):50-56. <<https://doi.org/10.1097/mol.0b013e328321b3a8>>
- (48) EBERLÉ D, HEGARTY B, BOSSARD P, FERRÉ P, FOUFELLE F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie*. 2004;86(11):839-848. <<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.018>>
- (49) LELLIOTT C, VIDAL-PUIG AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogénesis de novo and fatty acid oxidation. *International J Obesity*. 2004;28(suppl 4):S22-S28. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802854>>
- (50) SCHUTZ Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(suppl 4):S3-S11. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802852>>
- (51) RAVUSSIN E, SMITH SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:363-378. <<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04292.x>>
- (52) HEILBRONN L, SMITH SR, RAVUSSIN E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(suppl 4):S12-S21. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802853>>
- (53) KONISHI M, SUGIYAMA S, SUGAMURA K, NOZAKI T, OHBA K, MATSUBARA J, MATSUZAWA Y, SUMIDA H, NAGAYOSHI Y, NAKAURA T, AWAI K, YAMASHITA Y, JINNOUCHI H, MATSUI K, KIMURA K, UMEMURA S, OGAWA H. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):573-578. <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008>>
- (54) GURA T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science*. 1998;280(5368):1369-1370. <<https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1369>>



# Hiperprolactinemia

**JÉSICA LUJÁN MILITELLO**

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

**MARÍA JOSÉ MASSI**

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

HOSPITAL ZONAL «RICARDO GUTIÉRREZ» (LA PLATA)

## Resumen

Los trastornos en la secreción de prolactina son un desorden endocrino relativamente común y los prolactinomas son la enfermedad neuroendocrina más frecuente. Estos trastornos son más prevalentes en mujeres en edad reproductiva. La determinación de prolactina se debe realizar ante toda paciente sintomática (hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual). El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en la medición de prolactina en suero en condiciones basales. Luego de constatar el valor elevado de la prolactina sérica, es necesario determinar su origen. Las causas posibles de hiperprolactinemia son desde fisiológicas, que no requieren tratamiento, idiopáticas, microprolactinomas o macroprolactinomas, ciertos fármacos, o secundario a otras patologías (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática). El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral. El tratamiento de elección es con cabergolina. Para las pacientes con hiperprolactinemia secundaria a otras patologías es necesario tratar la patología de base. En las pacientes sintomáticas con hiperprolactinemia inducida por fármacos, es controvertido el uso de agonistas dopaminérgicos, por lo tanto, considerar cambiar el fármaco por otro que no produzca hiperprolactinemia, o considerar la administración de anticonceptivos orales para restaurar la función gonadal.

## Palabras clave

Prolactina; prolactinoma; macroprolactina; agonistas dopaminérgicos.

## Introducción

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis. Fue descubierta por primera vez a finales de 1920 cuando se inyectó extracto de hipófisis anterior a conejos y se demostró la presencia de desarrollo alveolar y lactancia en estos mamíferos. Aunque inicialmente se reconoció su acción lactotrófica, la PRL actúa a nivel de múltiples tejidos generando una amplia variedad de efectos biológicos, entre los que se consideran efectos homeostáticos.

Asimismo en la actualidad se conoce que la hipófisis anterior no es el único órgano que sintetiza y secreta PRL, sino que la placenta, decidua, útero, glándula mamaria, ovario, testículo, próstata y sistema inmune, entre otros, producirían distintas variantes moleculares de PRL y tendría receptores para dicho ligando, por lo cual actuaría de manera endócrina, autócrina y parácrina.<sup>(1)(2)</sup>

La PRL presenta un ritmo circadiano con niveles elevados durante el sueño y más bajos durante la vigilia. Asimismo presenta niveles más elevados durante la ovulación.<sup>(3)</sup>

La secreción de PRL está influida por una variedad de estímulos ambientales e internos. Los estímulos fisiológicos más importantes son la succión, el estrés y el aumento de las hormonas esteroideas, principalmente el estrógeno.

Por otro lado, la PRL se encuentra regulada fundamentalmente por un tono inhibitorio (factores inhibitorios de prolactina o PIF, por sus siglas en inglés) determinado principalmente por la dopamina sintetizada en la eminencia media en neuronas infundibulares del hipotálamo, para ejercer su acción a nivel del lactotrofo a través de vías dopaminérgicas D2. Asimismo, la PRL ejerce un *feedback* negativo sobre su propia secreción. Del mismo modo, se describen otros factores inhibitorios como la somatostatina y el ácido gama aminobutírico (GABA).

Por el contrario, existen otros factores estimulantes de la secreción de PRL como la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), oxitocina y neurotensina.<sup>(3)</sup>

La PRL está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6 constituido por cinco exones y cuatro intrones. Se identificaron varias isoformas de PRL en tejido pituitario como en plasma dado por modificaciones postraduccionales como fosforilación, glicosilación, sulfatación y desaminación. La fosforilación como la glicosilación disminuyen la capacidad biológica de la hormona.<sup>(4)</sup>

La principal isoforma de PRL identificada en individuos sanos y con hiperprolactinemia es la forma monomérica de 23KDa de 199 aminoácidos. Las otras formas están constituidas por dímeros circulantes que son las de 50KDa (*big* PRL) y la de alto peso molecular > 100KDa (*big-big* PRL o macroprolactina). Por clivaje de la hormona de 23KDa surgen las variantes de 14KDa, 16KDa y 22KDa.<sup>(4)(2)</sup>

La PRL ejerce su acción a través de un receptor transmembrana perteneciente a la superfamilia de receptores hematopoyéticos. La señalización intracelular está mediada por la proteína Janus proteína quinasa-2 (JAK-2) que activa una cascada de fosforilaciones con la consiguiente activación o inactivación génica.<sup>(2)</sup>



## Epidemiología y causas de hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia, definida por un alto nivel de prolactina sérica (PRL) por encima del límite superior estándar del rango normal, es una causa frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido. Se cree que está presente en el 10-25 % de las mujeres con amenorrea secundaria u oligomenorrea, en aproximadamente el 30 % de las mujeres con galactorrea o infertilidad, y en el 75 % de aquellas con amenorrea y galactorrea.

La elevación de los niveles séricos de PRL tiene múltiples etiologías que pueden dividirse en causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas (TABLA 1 y 2). El prolactinoma es la causa más común de hiperprolactinemia crónica después del embarazo, hipotiroidismo primario y cuando se han excluido los fármacos que aumentan los niveles de PRL.<sup>(5)</sup>

### Prolactinomas

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios que secretan PRL. Representan el 40 % de todos los adenomas hipofisarios y aparecen más frecuentemente en mujeres. Según su tamaño se clasifican en microprolactinomas (< 10 mm) y macroprolactinomas ( $\geq$  10 mm). El 90 % son microadenomas intraselares que no crecerán durante el seguimiento. Aunque raramente son hereditarios pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1). Los prolactinomas malignos son poco frecuentes.<sup>(6)</sup>

## Hiperprolactinemia no tumoral

La PRL se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina. Por lo tanto, la hiperprolactinemia puede deberse no sólo a la hipersecreción tumoral, sino a diversas situaciones fisiológicas y patológicas, así como a múltiples fármacos que alteran la producción, el transporte o la acción de la dopamina.

Existen múltiples situaciones que pueden dar lugar a hiperprolactinemia (TABLA 1). Entre las causas fisiológicas se encuentran la gestación, la lactancia, el coito, el sueño, el ejercicio y el estrés.

La causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral es la acción de fármacos, fundamentalmente antipsicóticos y neurolépticos (TABLA 2), pero también antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepresivos, antieméticos (metoclopramida), etc.

Diversos procesos hipotálamo-hipofisarios, además del prolactinoma, pueden producir hiperprolactinemia por daño de las neuronas dopaminérgicas, compresión del tallo hipofisario o co-secreción hormonal (adenoma secretor de GH y PRL). En la insuficiencia renal y hepática la concentración de PRL puede estar aumentada por una disminución del aclaramiento.

*Enfermedades endocrinas muy prevalentes son causa de hiperprolactinemia.* El hipotiroidismo primario puede asociarse con hiperprolactinemia leve que revierte al normalizar la función tiroidea, con levotiroxina. Por otra parte, hasta el 30 % de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan elevaciones leves de PRL.<sup>(7)</sup>

## Macroprolactina

El aumento de macroprolactina es otra causa de hiperprolactinemia. Son moléculas de PRL de mayor tamaño en general por unión de la PRL a un anticuerpo (IgG), o bien por dimerización o glucosilación de la PRL monomérica, que se acumula por disminución de su aclaramiento. La macroprolactinemia se detecta con la precipitación de la muestra con polietilenglicol.<sup>(8)</sup> Junto con los prolactinomas y el uso de antagonistas dopaminérgicos, la macroprolactinemia está entre las tres primeras causas de hiperprolactinemia, por lo que es un hallazgo frecuente en la práctica endocrinológica. Su prevalencia exacta se desconoce; según la población estudiada y el método utilizado, pueden ir desde el 9 hasta 46 %.<sup>(9)</sup>

## Hiperprolactinemia en niños y adolescentes

Tiene una prevalencia del 0,4 al 5 % y se considera una endocrinopatía frecuente, aunque rara en la infancia. Las manifestaciones clínicas de la Hiperprolactinemia son diversas, pero generalmente específicas y fáciles de reconocer en la adolescencia, mientras que en la infancia la sintomatología neurológica es la más frecuente, con cefalea y déficit visual. Una vez que se identifica la presencia de hipersecreción de prolactina, es necesaria una evaluación adicional para establecer la causa subyacente a fin de preservar y restaurar el potencial de crecimiento normal temprano en la infancia.<sup>(10)</sup>

Aunque es raro, el prolactinoma pediátrico representa una de las formas más frecuentes de adenoma hipofisario. Los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes son trastornos benignos con una incidencia estimada de 0,1/1.000.000. Estos tumores pueden ser secretores de hormonas (por

ejemplo, prolactinoma) o no secretores de hormonas (por ejemplo, Incidentalomas).

El prolactinoma pediátrico se detecta predominantemente en la pubertad temprana. La etiología exacta sigue siendo desconocida, aunque en la mayoría de los casos son formas esporádicas. Las niñas se ven afectadas con mayor frecuencia por microadenomas menos agresivos en comparación con los niños.

Los síntomas clínicos, la hipersecreción de prolactina y los hallazgos típicos de la resonancia magnética (RM) cerebral confirman el diagnóstico. El prolactinoma pediátrico también puede coexistir con deficiencias hormonales en la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la hormona del crecimiento (GH), que es más común en los macroadenomas.

Los incidentalomas son lesiones hipofisarias asintomáticas que son más frecuentes los prolactinomas y también deben tenerse en cuenta.

Otras lesiones, como el quiste coloide congénito, también pueden causar hiperprolactinemia debido a la obstrucción del sistema venoso portal denominado «pseudoprolactinomas».

Recientemente, **SHARMA** y cols. detectaron en un estudio de cohorte que la hiperprolactinemia acompaña a un tercio de los niños con hipotiroidismo subclínico y más del 50 % de los niños con hipotiroidismo manifiesto.<sup>(11)(12)</sup>

Otras patologías menos frecuentes que pueden generar hiperprolactinemia incluyen síndromes genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) y el síndrome de McCune-Albright (MAS), enfermedades inflamatorias (hipofisitis linfocítica, meningitis), lesión del infundíbulo hipofisario y convulsiones (epilepsia, convulsiones febriles).

La hiperprolactinemia iatrogénica puede ser inducida por diversos medicamentos al igual que en los adultos.

De todas las causas de hiperprolactinemia mencionados anteriormente, los tratamientos farmacológicos (antiepilépticos, antipsicóticos) y los adenomas hipofisarios se consideran las causas de hiperprolactinemia más frecuentes en la infancia y la adolescencia, al igual que en adultos.<sup>(10)</sup>

### **Hiperprolactinemia en postmenopausia**

La mayoría de los prolactinomas diagnosticados son macroadenomas. La mayoría no tiene síntomas específicos y los síntomas están más relacionados con el efecto de masa tumoral.<sup>(7)</sup>

## **Clínica**

Independientemente de su causa, la hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) e inhibe la secreción de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH); en consecuencia, produce hipogonadismo en ambos sexos e infertilidad. Por otra parte, la masa tumoral de un prolactinoma puede producir efectos compresivos de las estructuras paraselares e hipopituitarismo (TABLA 3).

En mujeres, la mayoría de los prolactinomas son microadenomas y se presentan con alteraciones menstruales (oligoamenorrea), galactorrea e infertilidad. En algunas pacientes puede observarse anomalías en la fase lútea y ser causa de infertilidad, a pesar de tener ciclos regulares. En las mujeres posmenopáusicas, como consecuencia de la disminución fisiológica de los estrógenos, no se presentarán los síntomas clásicos sino

que la clínica se presenta fundamentalmente por el efecto masa del adenoma.

Por su parte y como consecuencia del estado hipogonádico, el hombre cursa con disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad y ginecomastia. La galactorrea se presenta en situaciones excepcionales ante concentraciones muy elevadas de PRL. En varones, el 80 % de los prolactinomas son macroadenomas por lo que suele haber clínica por efecto de masa (cefalea, pérdida visual) y/o por afectación de otros ejes hipofisarios.

El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos, con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el riesgo de fracturas, principalmente en mujeres con prolactinomas no tratados.

Los prolactinomas son raros en niños y adolescentes, y cursan con retraso puberal y/o clínica por efecto masa.<sup>(6)</sup>

Cuando la hiperprolactinemia es causada por un macroadenoma, pueden presentarse síntomas compresivos en relación con el tamaño del tumor. La cefalea de predominio frontal es frecuente y las alteraciones del campo visual varían en un amplio rango que va desde la cuadrantopsia hasta la clásica hemianopsia heterónima bitemporal. En presencia de grandes tumoraciones, el efecto de la compresión de otras células pituitarias o la compresión del tallo hipotálamo-hipofisario pueden desencadenar un hipopituitarismo. Manifestaciones atípicas como parálisis de pares craneales son más frecuentes en tumores malignos. En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos.<sup>(13)</sup>

En resumen, la PRL estimula la producción de leche por la glándula mamaria y que su secreción sostenida es capaz de alterar la síntesis de

esteroides sexuales gonadales al interrumpir la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas, la galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomático.

## Diagnóstico

Para la correcta identificación de la etiología de la hiperprolactinemia se deben tener en cuenta algunos parámetros: *antecedentes* (síntomas, uso de sustancias que pueden elevar los niveles de PRL, estimulación mamaria excesiva, etc.); *exploración física* (galactorrea, ginecomastia, bocio, angiomas de araña, ascitis, edema facial, lesiones de la pared torácica, *piercings* del pezón, etc.), *características clínicas*, *hallazgos de laboratorio*, así como *estudios de imagen* de la silla turca.

**Laboratorio:** además de la determinación de PRL, deben obtenerse los niveles de TSH, T4 libre, creatinina y hepatograma para descartar causas secundarias de hiperprolactinemia.<sup>(14)</sup> Los valores normales de PRL son entre 5-25 ng/ml en la mujer y 5-20ng/ml en hombre. (radioinmunoanálisis). Ante una determinación de un valor de PRL > 25 ng/ml se debe solicitar una segunda determinación para confirmar el diagnóstico. No debe realizarse *screening* de PRL en pacientes asintomáticas.<sup>(15)</sup> Por otra parte, la acromegalia debe ser investigada con la medición de los niveles de IGF-1 en todos los pacientes con un adenoma de la pituitaria, a pesar de la falta de manifestaciones típicas de esta enfermedad.<sup>(16)</sup> Finalmente, la medición de  $\beta$ -hCG es obligatoria en cualquier mujer en edad fértil con amenorrea, incluso si ella niega categóricamente esta posibilidad.<sup>(5)(16)</sup>

Como se comentó anteriormente, el cribado de macroprolactina a menudo debe considerarse, particularmente en casos con hiperprolactinemia asintomática o sujetos sin una causa obvia de hiperprolactinemia.<sup>(5)(9)(14)(16)</sup>

Teniendo en cuenta que las causas de hiperprolactinemia fisiológicas pueden interferir en la valoración de PRL se sugiere a las pacientes que el día previo a la extracción de sangre no realicen ejercicio físico intenso, evitar relaciones sexuales o estimulación mamaria 48 horas previas, dormir adecuadamente la noche anterior y al menos ocho horas de ayuno.

**Imágenes:** la resonancia nuclear magnética (RNM) hipofisaria con contraste endovenoso (gadolinio) es el método diagnóstico de elección. Está indicada después de la exclusión de enfermedades sistémicas y de la hiperprolactinemia inducida por fármacos.<sup>(5)(17)</sup> El fundamento de esta recomendación es el hecho de que al menos el 10 % de la población adulta presenta un incidentaloma hipofisario cuando se somete a una tomografía computarizada (TC) cerebral o una RNM en la investigación de cefaleas o patología neurológica. Además, el hipotiroidismo primario puede generar hiperplasia hipofisaria que podría conducir a un diagnóstico erróneo de prolactinoma o adenoma no funcional. Este agrandamiento hipofisario es reversible con reemplazo de levotiroxina y normalización de TSH y T4 libre.<sup>(11)</sup>

La magnitud de la elevación de PRL puede ser útil para determinar la etiología de la hiperprolactinemia. En pacientes con prolactinomas, los niveles de PRL circulantes suelen ser paralelos al tamaño del tumor. De hecho, los microprolactinomas suelen producir niveles de PRL de 100-200 ng/ml. Los macroprolactinomas se asocian típicamente con valores de PRL > 250 ng / mL, alcanzando 20.000 ng/mL o más.<sup>(7)(16)</sup>



Los niveles de PRL artificialmente bajos pueden ser el resultado del llamado efecto gancho o efecto *hook*, que debe considerarse en todos los casos de adenomas hipofisarios grandes ( $\geq 3$  cm) asociados con niveles de PRL normales o levemente elevados ( $\leq 250$  ng/ml). El efecto gancho es un artefacto de ensayo causado por un nivel extremadamente alto de PRL, que satura el anticuerpo de detección utilizado en el ensayo de PRL, lo que da como resultado un valor informado falsamente bajo. El efecto gancho se puede desenmascarar repitiendo la medición de PRL después de una dilución de muestra de suero 1:100. De hecho, este paso resultará en un aumento dramático en los niveles de PRL si el paciente tiene un macroprolactinoma, permaneciendo bajo en los casos de adenomas no funcionantes.<sup>(5)</sup> Por lo tanto, una vez que se excluye la posibilidad de efecto gancho, un valor de PRL  $< 100$  ng/ml en un paciente que presenta un macroadenoma prácticamente excluye un macroprolactinoma y es muy indicativo de un adenoma no funcionante.<sup>(16)</sup>

En los casos de hiperprolactinemia inducida por fármacos la elevación de PRL suele ser leve (25 a 100 ng/ml), aunque puede ser muy variable. En los pacientes tratados con fármacos que puedan causar hiperprolactinemia se sugiere realizar, si es posible, una nueva determinación de PRL tras al menos 72 horas de la suspensión de dicho fármaco. En el caso de medicación psicotrópica, la retirada del fármaco debe ser realizada por el psiquiatra, valorándose la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo con menos efecto en las concentraciones de PRL.<sup>(6)(17)</sup>

**Evaluación neuro-oftalmológica:** se sugiere la realización de campo visual computarizado en aquellos pacientes que presenten macroadenoma hipofisario o alteraciones oftalmológicas al examen físico.

**Densitometría mineral ósea (DMO):** se sugiere la realización de DMO en aquellos pacientes que presenten hipogonadismo prolongado con posibilidades de daño en la mineralización ósea.<sup>(18)</sup>

## Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son disminuir la síntesis de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral en el caso de los prolactinomas.

Estos objetivos se cumplen con los agonistas dopaminérgicos. Existen dos grupos de esta familia que son los derivados del cornezuelo del centeno (bromocriptina, cabergolina y pergolide) y los no derivados del cornezuelo del centeno (quinagolida). Son administrados por vía oral, aunque pueden utilizarse por vía vaginal si existiese intolerancia oral a la droga.<sup>(15)</sup>

### Cabergolina

La cabergolina es un agonista dopaminérgico selectivo del receptor D2. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg semanales en pacientes con hiperprolactinemia idiopática o microprolactinomas. En pacientes con macroprolactinomas se aconseja iniciar con una dosis de 0,25 mg/semana y aumentar paulativamente debido a la posibilidad de la reducción abrupta del tamaño tumoral y la consiguiente hemorragia intratumoral que es considerada una urgencia neuroquirúrgica.<sup>(19)</sup>

Uno de los efectos adversos descritos de la cabergolina en pacientes con Parkinson es enfermedad valvular cardíaca; sin embargo no se ha

observado dicha enfermedad con las dosis utilizadas para el tratamiento de hiperprolactinemia.<sup>(15)</sup>

Es considerada la droga de elección en pacientes con hiperprolactinemia por la baja frecuencia de eventos adversos y su fácil administración.<sup>(18)</sup>

### **Bromocriptina**

La bromocriptina es la droga más antigua utilizada para el tratamiento de la hiperprolactinemia. Es un agonista dopaminérgico del receptor D2 y antagonista del receptor D1. Posee una vida media corta por lo cual debe administrarse entre dos y tres veces por día. La dosis habitual es de 7,5 mg o menos aunque el rango terapéutico es entre 2,5 y 15 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, mareos y cefaleas.<sup>(19)</sup> Es el fármaco de elección para el tratamiento en la embarazada, en caso de que fuera necesario tratar, por la experiencia acumulada, pero es el peor tolerado por la frecuencia de efectos adversos.<sup>(6)</sup>

Asimismo, pergolide es un agonista dopaminérgico de receptores D1 y D2, demostró ser efectivo para reducir los niveles de prolactina y el tamaño tumoral en casos de prolactinoma pero se ha retirado del mercado por los efectos adversos valvulares cardíacos.<sup>(19)(6)</sup>

### **Quinagolida**

La quinagolida es un agonista dopaminérgico no ergotamínico selectivo del receptor D2.<sup>(19)</sup> Se utiliza una vez por día, la dosis inicial es de 25 ug/día y se aumenta progresivamente hasta 75 ug/día. El 50 % de los pacientes resistentes a bromocriptina responden a quinagolida.<sup>(6)</sup> En comparación

con cabergolina, la quinagolida es menos eficaz para disminuir la hiperprolactinemia y posee más efectos adversos pero no posee riesgo valvular cardíaco. Es una droga que se continúa utilizando en Canadá y algunos países de Europa, pero se ha retirado del mercado en USA.<sup>(19)</sup>

**Manejo del prolactinoma:** se recomienda el tratamiento con agonistas dopaminérgicos con el objetivo de disminuir la síntesis de PRL, disminuir el tamaño tumoral y restaurar la función gonadal en aquellos pacientes sintomáticos con micro o macroadenomas hipofisarios.<sup>(18)</sup>

Debido a que los microadenomas raramente crecen, se aconseja no tratar a los pacientes asintomáticos que presentan microprolactinomas. Cabe destacar que si el paciente presenta un microadenoma y amenorrea se puede tratar con cabergolina o anticonceptivos orales.<sup>(18)(15)</sup>

El seguimiento de estos pacientes se basa en 1) medición de PRL al mes del inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos; 2) repetir RNM al año en caso de microadenomas y a los tres meses en caso de macroadenomas con niveles de prolactina en aumento o con síntomas neurológicos nuevos; 3) campo visual computarizado en pacientes con macroadenomas por la posibilidad de afección de quiasma óptico; 4) evaluación y seguimiento de comorbilidades asociadas a la hiperprolactinemia (por ejemplo, evaluación de densidad mineral ósea).<sup>(18)</sup>

Se denomina resistencia a agonistas dopaminérgicos a aquella situación en la que con la dosis máxima tolerada no se logra la reducción del 50 % del tamaño tumoral y/o normalización de los valores séricos de prolactina. Esta situación se da con mayor frecuencia en los macroadenomas y se cree que una de las causas podría ser un menor número de receptores D2 en la superficie celular aunque la causa no es del todo clara.<sup>(18)</sup>

En la **TABLA 4** se mencionan las principales indicaciones de neurocirugía en pacientes con prolactinomas.<sup>(13)</sup>

**Manejo de la hiperprolactinemia inducida por drogas:** en pacientes sintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por drogas se recomienda la suspensión del tratamiento durante tres días o sustitución por otra droga alternativa y la realización de un nuevo dosaje de PRL sérica para la confirmación diagnóstica. Si la droga no puede ser suspendida o si el inicio de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio de la medicación se debe realizar RNM de hipófisis para descartar la presencia de adenoma. Se sugiere no tratar a los pacientes asintomáticos que presenten hiperprolactinemia inducida por drogas. Sin embargo, se sugiere el inicio con estrogenoterapia o con testosterona en aquellos pacientes que presenten hiperprolactinemia inducida por drogas para evitar el hipogonadismo y los efectos deletéreos del mismo a largo plazo.<sup>(18)</sup>

**Manejo de la hiperprolactinemia secundaria a enfermedad sistémica:** no existe evidencia para el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Debido a que la cabergolina presenta una importante excreción biliar se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con hipotiroidismo, el tratamiento con levotiroxina y la normalización de la TSH, normaliza la hiperprolactinemia sin la necesidad de indicar agonistas dopaminérgicos.<sup>(15)</sup>

**Manejo de hiperprolactinemia en embarazo:** durante el embarazo, los estrógenos aumentan la síntesis de PRL y generan hiperplasia del lactotrofo. A pesar de esto, se ha evidenciado que el embarazo podría tener un efecto beneficioso en algunos prolactinomas, observándose reducción de los valores séricos entre el 17 y 37 % de las pacientes. Esto

podría deberse a cambios en la vascularización tumoral, infartos y/o hemorragias.<sup>(15)</sup> Existe evidencia de que la bromocriptina atraviesa la placenta y que no aumenta el riesgo de malformaciones fetales ni abortos. La cabergolina se consideraría una droga segura también pero se necesitan más ensayos clínicos para avalar esta situación, por lo cual se sugiere instruir a las pacientes a que cuando se realiza el diagnóstico de embarazo deben suspender cualquier agonista dopaminérgico. Asimismo si la paciente presenta microprolactinoma o hipeprolactinemia idiopática se debe suspender cabergolina. Si la paciente presenta un macroadenoma se debería cambiar la cabergolina a bromocriptina al iniciar la búsqueda de embarazo, especialmente si se trata de tumores invasores o que comprimen el quiasma óptico. Para el seguimiento de estas pacientes, no se aconseja el dosaje de prolactina sino la valoración clínica y en casos de macroprolactinomas con síntomas compresivos como cefalea progresiva o alteraciones del campo visual la realización de campo visual y RNM sin gadolinio.<sup>(18)</sup>

## Consideraciones finales

La hipeprolactinemia es un motivo frecuente de consulta en el consultorio de endocrinología y ginecología. Es causa de infertilidad, oligomenorrea y amenorrea. Para realizar el diagnóstico es necesario realizar la toma de muestra en condiciones óptimas y repetir el dosaje cuando los valores son dudosos. No se aconseja el cribado de PRL a mujeres asintomáticas. Ante la confirmación diagnóstica de hipeprolactinemia excluyendo causas secundarias a enfermedades sistémicas y drogas, se sugiere la realización de RNM con contraste para diagnóstico de adenoma productor de PRL o prolactinoma. El tratamiento

de primera línea debe ser la cabergolina en una dosis semanal con controles bioquímicos, de imágenes y/o neuro-oftalmológicos seriados.

## Apéndice

TABLA 1: CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

**Fisiológicas:** gestación, lactancia, estimulación del pezón, coito, sueño, ejercicio, estrés

### Farmacológicas

**Neurolépticos/antipsicóticos:** fenotiacinas, haloperidol, butirofenonas

**Antidepresivos:** tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina

### Antihistamínicos H2

**Estrógenos:** anticonceptivos orales

**Antihipertensivos:** verapamilo, metildopa

### Anestésicos

### Anticonvulsivantes

**Opiáceos:** cocaína, morfina, heroína

### Benzodiazepinas

**Bloqueadores dopaminérgicos:** metoclopramida, sulpiride, domperidona, cisaprida, Serotonina, noradrenalina

### Procesos hipotálamo-hipofisarios

**Patología hipofisaria:** prolactinomas, acromegalia, adenomas plurihormonales, cirugía, radioterapia, traumatismo, hipofisitis

**Patología hipotalámica/compresión del tallo hipofisario:** tumores (craniofaringioma, germinoma, meningioma, metástasis, quiste de Rathke, etc), granulomas, enfermedades infiltrativas, traumatismos con sección del tallo

### Otros procesos

Insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática

Hipotiroidismo primario

Síndrome de ovario poliquístico

Neurogénicas: trauma torácico, herpes zoster

Hiperprolactinemia idiopática

### Macroprolactina

TABLA 2: PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA CON LOS DISTINTOS ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos de primera generación
Clorpromazina, haloperidol, perfenazina 33-87%
Antipsicóticos de segunda generación
Amisulpirida 100 %
Aripripazol 3,1-5%
Clozapina < 5%
Olanzapina 6-40%
Quetiapina 0-29%
Risperidona 72-100%
La paliperidona es un metabolito activo de la risperidona con una elevada prevalencia de hiperprolactinemia

ADAPTADO DE HALPERIN RABINOVICH I, CÁMARA GÓMEZ R, GARCÍA MOURIZ M, OLLERO GARCÍA-AGULLÓ D  
GUÍA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PROLACTINOMA Y LA HIPERPROLACTINEMIA  
ENDOCRINOL Y NUTR. 2013;60(6):308-319

TABLA 3: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERPORLACTINEMIA

<i>Por hipersecreción hormonal (por inhibición del eje gonadotropo)</i>	
<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
Alteraciones menstruales (amenorrea/oligomenorrea)	Disfunción eréctil y disminución del deseo sexual
Galactorrea	Disminución caracteres sexuales secundarios, infertilidad
Infertilidad	Ginecomastia
Disminución del deseo sexual	Disminución de la masa muscular
Osteoporosis	Osteoporosis
	Galactorrea
<i>Por efecto de masa</i>	
Cefalea	
Alteraciones visuales	



---

Hipopituitarismo

Parálisis de pares craneales (pares III, IV y VI) por compresión en el seno cavernoso

---

ADAPTADO DE AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

REV VENEZ ENDOCRINOL Y METAB. 2013;11(1):26-38

---

TABLA 4: INDICACIONES DE NEUROCIRUGÍA EN PACIENTES CON PROLACTINOMAS

Aumento del tamaño tumoral a pesar de tratamiento médico óptimo

Apoplejía hipofisaria

Intolerancia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Macroadenoma resistente a agonistas dopaminérgicos

Compresión persistente de quiasma óptico después de terapia médica óptima

Prolactinoma quístico que no responde médicamente

Pérdida de líquido cefalorraquídeo

Macroadenoma en paciente con condición psiquiátrica que contraindique el uso de agonistas dopaminérgicos

---

ADAPTADO DE AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

REV VENEZ ENDOCRINOL Y METAB. 2013;11(1):26-38

## Bibliografía

- (1) GREGERSON KA. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. In: Knobil Neill's Physiology of Reproduction. Third edition, 2006; pp. 1703-1726. <<https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>>
- (2) BERNARD V, YOUNG J, CHANSON P, BINART N. New insights in prolactin: Pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(5):265-275. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.36>>
- (3) SAMPERI I, LITHGOW K, KARAVITAKI N. Clinical Medicine Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2203. <<https://doi.org/10.3390%2Fjcm8122203>>
- (4) PISSONI C, NIETO L, RAÑA M, LEZCANO L, SALTOS M, FENILI C, KOZAK A. Prolactina como inmunomodulador en las enfermedades autoinmunes. *Rev Arg Endocrin Metab.* 2019;2(56):43-49. <[https://raem.org.ar/articulos\\_raem/prolactina-como-inmunomodulador-en-las-enfermedades-autoinmunes/](https://raem.org.ar/articulos_raem/prolactina-como-inmunomodulador-en-las-enfermedades-autoinmunes/)>
- (5) VILAR L, VILAR CF, LYRA R, DA CONCEIÇÃO FREITAS M. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19. <<https://doi.org/10.1159/000499694>>
- (6) HALPERIN RABINOVICH I, CÁMARA GÓMEZ R, GARCÍA MOURIZ M, OLLERO GARCÍA AGULLÓ D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(6):308-319. <<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-diagnostico-tratamiento-del-S1575092213000296>>
- (7) PEKIĆ S, MEDIC STOJANOSKA M, POPOVIC V. Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):28-33. <<https://doi.org/10.1159/000494725>>
- (8) CHE SOH NAA, YAACOB NM, OMAR J, JELANI AM, SHAFII N, ISMAIL TST, et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1-16. <<https://doi.org/10.3390/ijerph17218199>>
- (9) GARCÍA LIZASO H, GARCÍA GARCÍA Y. Características clínicas y manejo de la macroprolactinemia como causa de hiperprolactinemia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2018;44(1):1-12. <<http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/316/247>>
- (10) EREN E, TÖREL ERGÜR A, PINAR İŞGÜVEN Ş, ÇELEBI BITKIN E, BERBEROĞLU M, ŞIKLAR Z, et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and

- adolescents: National survey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(2):149–156.  
<<https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206>>
- (11) SHARMA N, DUTTA D, SHARMA LK. Hyperprolactinemia in children with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(4):350–354.  
<<https://doi.org/10.4274%2Fjcrpe.4536>>
- (12) MATALLIOTAKIS M, KOLIARAKIS I, MATALLIOTAKI C, TRIVLI A, HATZIDAKI E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: A brief review. *Acta Biomed*. 2019;90(1):149–157.  
<<https://doi.org/10.23750%2Fabm.v90i1.8142>>
- (13) AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol y Metab*. 2013;11(1):26–38.  
<[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102013000100005](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000100005)>
- (14) CORTET-RUDELLI C, SAPIN R, BONNEVILLE JF, BRUE T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol*. 2007;68(2–3):98–105.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.013>>
- (15) BOZZA L, BELARDO A. Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer. *Rev SAEGRE*. 2015;22(1):51–57. <<http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2015/n1/51-57-2015n1.pdf>>
- (16) VILAR L, ABUCHAM J, ALBUQUERQUE JL, ARAUJO LA, AZEVEDO MF, BOGUSZEWSKI CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the neuroendocrinology department of the Brazilian society of endocrinology and metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236–263. <<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>>
- (17) RIZZO LFL, MANA DL, SERRA HA, DANILOWICZ K. Prolactin physiology Hyperprolactinemia secondary to the treatment of psychiatric disorders. *Medicina*. 2020;80:670–680.  
<<https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/n6/670.pdf>>
- (18) MELMED S, CASANUEVA FF, HOFFMAN AR, KLEINBERG DL, MONTORI VM, SCHLECHTE JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–288.  
<<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>>

(19) COLAO A, SAVASTANO S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):267–278. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.37>>



# Medicina reproductiva

**ALFREDO ELENA**

**PÍA CASANOVA**

**AGUSTINA DALMASSO**

**MANUELA LEBRERO**

CENTRO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA HUMANA

MAR DEL PLATA, BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

La medicina reproductiva está relacionada con los nacimientos de la nueva generación. Si bien se ha realizado de manera segura durante muchos años, debemos enfrentarnos a los desafíos genéticos del porvenir. Los cambios socioculturales, la creciente aceptabilidad de otras formas de familia, el priorizar objetivos educacionales y laborales, así como la dificultad para encontrar pareja, se consideran como los principales argumentos para retardar la búsqueda más temprana de la maternidad. Lamentablemente, y contrariamente a la percepción que se tiene al respecto, las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad no logran revertir el efecto deletéreo de la edad sobre las tasas de embarazo. Paradójicamente, así la edad reproductiva avanzada no solo es la indicación de la técnica, sino también la responsable de los magros resultados.

## Palabras clave

Medicina reproductiva; fertilidad; genética; factores.

## Introducción

La infertilidad es la imposibilidad de conseguir el embarazo luego de un año de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y afecta al 15 % de las parejas en edad reproductiva. El 85 % de las parejas lograrán el embarazo en un lapso de un año. La tasa acumulativa de embarazo en dos años es del 92 %.

En cuanto a las causas involucradas, el 50 % son de origen femenino, el 30 % corresponde sólo al factor masculino y el 20 % de los casos son por causas compartidas.

El factor ovulatorio representa los casos de alteración de la ovulación de causa funcional y orgánica, y afecta al 25 % de las pacientes. En algunos casos, se incluye a la endometriosis en el denominado «factor ovárico», cuya frecuencia se cifra en el 35 %. La endometriosis puede actuar alterando la función ovárica y tubárica; constituye el factor principal de esterilidad en el 5-15 % de las parejas. El factor tubárico y peritoneal engloba alteraciones de la estructura y la función de las trompas de Falopio y su entorno, debidas a diferentes orígenes; se puede identificar en un 17-20 % de las pacientes. El factor masculino agrupa un variado conjunto de alteraciones seminales y está presente en un 25-35 % de las parejas como causa principal de esterilidad. La esterilidad sin causa aparente (ESCA) es la que afecta a las parejas en las que no se encuentran indicios de alteración seminal, de la ovulación o de la función de las trompas y puede representar hasta el 20 % de los casos.

La edad de la mujer es el principal factor pronóstico independiente para lograr el embarazo. La edad materna avanzada, con baja reserva ovárica, constituye hoy la principal indicación para realizar un tratamiento de reproducción asistida.

Desde el nacimiento de Louise Brown en 1978, el primer bebé concebido por fertilización *in vitro* (FIV), se realizan en el mundo alrededor de 1,7 millones de ciclos por terapias de reproducción asistida (TRA) anualmente. Esto conlleva cerca de 400.000 bebés nacidos con estas técnicas a nivel mundial.

De acuerdo a los datos publicados por el Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA), en el 2018 se realizaron en nuestro país 12.222 tratamientos de reproducción médicamente asistida. Las tasas de embarazo por grupo etario fueron 31 % para las mujeres menores de 35 años, 26 % para las pacientes entre 35 y 39 años y 14 % para las mayores de 40 años. Si tenemos en cuenta que la fertilidad en la especie humana no supera el 20 % por ciclo, el acceso a este tipo de tratamientos podría llegar, en algunas mujeres, a duplicar su posibilidad de convertirse en madres.

En Argentina, la ley 26.862 se ocupa de reconocer el derecho a la cobertura integral de las técnicas y procedimientos de reproducción humana asistida de baja y alta complejidad. Esta ley fue promulgada en 2013 y tiene por objeto garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

## Estudio de la pareja infértil

El estudio de la pareja debería iniciarse luego de al menos doce meses de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y no lograr el embarazo.

Existen situaciones particulares en las cuales debería comenzar de manera precoz, luego de seis meses de no conseguir el embarazo:

- mujeres mayores de 35 años; a posibilidad de lograr embarazo cae cuando se acerca a la edad de 40 años
- historia de oligomenorrea o amenorrea
- presencia o sospecha de patología tubaria, uterina o peritoneal; endometriosis grado III/IV
- presencia o sospecha de factor masculino alterado

Corresponde iniciarlo de manera simultánea en ambos miembros de la pareja. Si la mujer desea realizar un procedimiento con gametas donadas, también debe ser estudiada.

Debe realizarse de manera práctica, expeditiva y costo-efectiva para diagnosticar en principio las causas más frecuentes de infertilidad.

### **Historia clínica y examen físico**

Idealmente la consulta tiene que realizarse con ambos miembros de la pareja, contando con el tiempo suficiente para entablar un vínculo de confianza con ellos para realizar una entrevista de manera integral. Es importante entender que estas parejas cuentan con una carga psicológica importante y necesitan la contención del equipo médico.

La historia clínica debe recabar los datos relevantes asociados a la infertilidad de ambos miembros de la pareja:

- Tiempo de búsqueda, y todos los datos de estudios o tratamientos previos.



- Antecedentes gineco-obstétricos. Menarca, duración y características de la menstruación, oligo/amenorrea, dismenorrea, métodos anticonceptivos, gestaciones. Alteraciones en PAP previo.
- Frecuencia de relaciones sexuales y disfunciones sexuales, dispareunia.
- Antecedentes personales. Cirugías, hospitalizaciones, lesiones graves, exposición a enfermedades de transmisión sexual. Enfermedad tiroidea, galactorrea, hirsutismo, dolor pélvico. Medicación actual, alergias.
- Antecedentes familiares. Enfermedades congénitas, retraso mental, falla ovárica precoz.
- Ocupación y exposición a tóxicos ambientales.
- Hábitos. Tabaco, alcohol, drogas recreativas o ilegales.
- Antecedentes masculinos de cirugías, criptorquidia, infecciones genitales, parotiditis, enfermedades metabólicas, endocrinológicas, traumatismos, hábitos (tabaco, alcohol, drogadicción), medicación actual, estrés, ocupación.
- Examen físico femenino: peso, talla, cintura, cadera, BMI, hábito, tensión arterial, signos de exceso de andrógenos, examen mamario, examen tiroideo y abdomino-pelviano. Inspección de vulva, especuloscopia y tacto vaginal. Fecha del último control ginecológico.
- Estudios prenatales: Ig G rubéola, Ig G toxoplasmosis, grupo y factor RH, HIV, HBs Ag, Ig G HC, VDRL. Indicar la suplementación de ácido fólico 1 mg/día.

## Estudios complementarios

Los estudios complementarios estarán orientados a la evaluación de cada factor relacionado con la infertilidad con criterio costo-efectivo, de manera sistemática y expeditiva, teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos y la menor invasividad. Cada profesional estimará según el medio en el que trabaja y las preferencias del paciente los estudios disponibles para alcanzar el diagnóstico.

## Factor ovulatorio

Los trastorno de la ovulación se encuentran presentes en el 15 % de las parejas infértiles y en hasta el 40 % de las mujeres con trastornos de fertilidad. Las causas más frecuentes son poliquistosis ovárica (SOP), obesidad, ganancia o pérdida exagerada de peso, actividad física excesiva, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia. Sin embargo muchas veces la causa subyacente permanece sin diagnóstico. Los métodos diagnósticos para evaluar la ovulación son:

- **Monitoreo ecográfico TV.** Permite el seguimiento del desarrollo folicular desde antral, pasando por dominante hasta su desaparición para convertirse en cuerpo lúteo. Se sugiere el seguimiento ecográfico con tres ecografías seriadas: la primera entre el día 2 y el 5, la segunda entre el 12 y 13 y la tercera entre el día 16 y 23.
- **Progesterona sérica.** Valores por encima de 3ng/dl medidos entre el día 19 y 21 del ciclo son una determinación confiable y objetiva de que se ha producido la ovulación. Valores por encima de 10 ng/dl sugieren una secreción lútea adecuada, aunque valores menores no lo descartan ya que dicha secreción es pulsátil.

- **Determinación de LH.** La determinación sérica de LH es más costosa e invasiva, frecuentemente se requiere más de un valor para evaluar la curva. Existen kits comerciales para predecir ovulación que detectan LH en orina. La interpretación de los resultados dependerá de la habilidad de la paciente y la calidad del producto que se utilice. El pico de LH precede a la ovulación y es útil para determinar los días fértiles del ciclo.

Otros métodos indirectos para medir ovulación son la determinación de la temperatura basal y la biopsia endometrial, pero se encuentran en desuso ya que su resultado no es confiable.

Para evaluar factores endocrinos implicados en la disfunción ovulatoria se debería evaluar:

- **Tiroideopatías:** evaluar TSH.
- **Alteraciones de la prolactina:** considerar patológico dos determinaciones de prolactina sérica alteradas en condiciones basales. Descartar la presencia de macroprolactina.
- **Alteraciones hipotálamo-hipofisarias:** evaluar FSH y LH.
- **Alteraciones ováricas:** evaluar estradiol en fase folicular temprana.
- **Sospecha de hiperandrogenismo:** agregar testosterona, androstenediona, DHEAS, 17-OH progesterona.
- **Sospecha de Insulinorresistencia:** agregar glucemia e insulina en ayunas.

## Reserva ovárica

Representa el potencial reproductivo en función del número y la calidad de ovocitos. Una reserva ovárica disminuida describe a una mujer con menor fecundidad y predice peor respuesta a una estimulación hormonal en comparación con mujeres de su edad.

El envejecimiento ovárico causa la disminución gradual en la calidad y cantidad de ovocitos. A las 20 semanas de desarrollo fetal, los ovarios contiene alrededor de 6-7 millones de ovocitos. A partir de esa época se inicia un proceso de apoptosis responsable de la degeneración de más de la mitad, quedando 1-2 millones de folículos primordiales al nacimiento. Más del 99 % de los ovocitos sufrirá degeneración. Esta muerte celular programada se determina de forma genética, sin embargo otros factores pueden acelerar el proceso (radiaciones, tabaquismo, anticuerpos, endometriosis, entre otros). El descenso se acelera de forma gradual a partir de los 30 años, hasta que llegan a menos de 1.000 ovocitos en la menopausia. No sólo la cantidad de folículos se afectan con el tiempo, también hay una disminución de la calidad de los ovocitos. Ésta se debe en gran medida a un aumento en el número de errores no disyuntivos durante el proceso de meiosis que resulta en una tasa creciente de aneuploidías en el óvulo y embrión temprano.

El acortamiento de los ciclos es un signo clínico precoz de la disminución de la reserva ovárica. Se debe al incremento de la hormona folículo estimulante (FSH) basal, como respuesta a la reserva ovárica disminuida. Este incremento basal y prematuro (desde la fase lútea del ciclo previo) de la FSH, ocasiona un reclutamiento y selección temprana del folículo dominante y por consiguiente un desarrollo folicular acelerado, menor duración de la fase folicular y ovulación temprana, con una menstruación anticipada. Hacia el final de la etapa reproductiva, la

disponibilidad insuficiente de folículos conduce a un incremento en la frecuencia de ciclos largos, con retraso en el desarrollo del folículo dominante y la presencia ocasional de sangrados anovulatorios (opsomenorrea).

Aunque una mujer continúe presentando sangrado menstrual sus ciclos pueden ser anovulatorios, por eso es muy importante su evaluación para un diagnóstico oportuno.

Se sugiere solicitar para la evaluación inicial de la reserva ovárica un perfil hormonal en el día 2-4 del ciclo, por la mañana y en ayunas, que incluya FSH, LH, estradiol, prolactina y TSH.

Valores elevados de FSH ( $> 10-20$  UI/L) se asocian a baja respuesta a la estimulación ovárica y fallas para concebir. Aunque se ha identificado una variación interciclo significativa, es el mejor valor para predecir los resultados del tratamiento de reproducción asistida.

Los valores de estradiol basal no sirven por sí solos para evaluar una reserva ovárica disminuida, sino como complemento para la interpretación de los valores de FSH. Cuando los valores de FSH se encuentran en rangos normales, pero el estradiol basal, medido en fase folicular temprana, es elevado ( $> 60-80$  pg/ml) se asocia con una pobre respuesta a la estimulación con gonadotrofinas, mayor tasa de cancelación de los tratamientos de reproducción asistida y menor tasa de embarazo.

El conteo de folículos antrales (CFA) es la suma de los folículos antrales de ambos ovarios, observado por ecografía transvaginal 2D en la fase folicular temprana. Se caracterizan como folículos antrales a aquellos cuyo diámetro máximo mide 2-10 mm. Un CFA bajo se define con un total de 3-6 folículos antrales y se correlaciona con una baja respuesta a la estimulación ovárica, aunque no es un marcador confiable para predecir

tasa de embarazo clínico y nacidos vivos. El CFA es significativamente menor en mujeres infértiles de hasta 40 años. Es un marcador interciclo estable, pero su valor depende del operador que lo realice y el equipo que se utilice. La evidencia sugiere que el CFA se encuentra aumentado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y disminuido por la acción de hormonas exógenas como los anticonceptivos orales.

Los valores de hormona antimülleriana (HAM), producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales, son independientes de gonadotrofinas por lo cual se mantienen relativamente constantes a lo largo de los ciclos menstruales y entre ellos. Por lo tanto, la HAM puede ser medida en cualquier momento del ciclo. Recientemente la evidencia ha demostrado que los niveles de HAM pueden disminuir con el uso de hormonas exógenas, la obesidad y el hipogonadismo hipogonadotrófico. Una HAM por debajo de 1 ng/mL se ha asociado a una respuesta limitada a la estimulación ovárica controlada, mala calidad embrionaria y pobres resultados en los procedimientos de fertilización asistida. Por el contrario, valores de HAM por encima de 4.7 ng/mL tienen una sensibilidad y especificidad de 82,8 % y 79,4 % para diagnosticar síndrome de ovario poliquístico e hiperrespuesta.

### **Factor tubo-peritoneal y uterino**

La patología tubaria es una de las principales causas de infertilidad y debe ser cuidadosamente estudiada. Los diferentes métodos para evaluar este factor son complementarios entre sí y no excluyentes.

Las alteraciones anatómicas y funcionales del útero tampoco son causa frecuente de infertilidad por sí solas, pero deben ser correctamente

identificadas y corregidas antes de iniciar un tratamiento de reproducción asistida para optimizar los resultados.

- **Histerosalpingografía (HSG):** se considera en la actualidad el estudio inicial para identificar la patología uterina y tubaria (65 % de sensibilidad y 83 % de especificidad para obstrucción tubaria). Es un estudio radiográfico que consiste en la introducción de medio de contraste radio-opaco en la cavidad uterina y las trompas de Falopio. Permite evaluar la morfología y el tamaño de la cavidad uterina, la permeabilidad tubaria y la distribución del contraste dentro de la cavidad pelviana permitiendo indirectamente inferir un posible factor adherencial.
- **Laparoscopia:** permite obtener información complementaria a la histerosalpingografía. Se utiliza habitualmente para verificar la patología identificada en la HSG (como por ejemplo el hidrosalpinx), en caso de pacientes con antecedentes de patología pelviana, cirugías pelvianas previas o signos y síntomas que sugieran la presencia de endometriosis o adherencias. Queda a criterio del profesional para completar el diagnóstico de infertilidad sin causa aparente (ESCA).
- **Histeroscopia:** es el método más específico para evaluar patología de la cavidad uterina (sospecha de pólipos, adherencia o miomas submucosos). Es más costoso e invasivo que la HSG. Se sugiere indicar el estudio frente al hallazgo de patología en una HSG o como complemento de una laparoscopia cuando ésta tenga indicación.
- **Ecografía:** permite el diagnóstico de patología uterina (miomas, pólipos, adenomiosis) y de patología anexial. La ecografía 3D es útil para identificar malformaciones uterinas que no pueden ser

definidas por HSG, como el útero arcuato y la diferenciación entre bicorne y septado. Para identificar las malformaciones uterinas también se puede recurrir a la resonancia magnética nuclear, que a su vez puede ser de utilidad para definir otras patologías tanto uterinas como anexiales.

- **Histerosonografía:** permite evaluar la cavidad uterina mediante la instilación de solución salina en la cavidad y la visualización ecográfica.

### **Factor cervical**

Las anomalías en la producción de moco cervical o su interacción con los espermatozoides rara vez son la causa principal de infertilidad.

Se sugiere incluir el cultivo de moco cervical para aerobios, anaerobios, ureaplasma, mycoplasma y detección de chlamydia dentro del estudio inicial.

El test postcoital es de simple realización y bajo costo sin embargo, existe una falta de standarización en los aspectos técnicos y en su interpretación; además, los resultados son subjetivos y presenta una importante variabilidad inter e intraobservador. La recomendación es que su utilización queda a consideración de cada caso en particular teniendo en cuenta aquellos pacientes en quienes el resultado del test puede influenciar en la estrategia terapéutica.

### **Factor masculino**

Está alterado en más del 50 % de las parejas con infertilidad. Para que el testículo produzca espermatozoides normalmente necesita la acción de la hormona folículo estimulante (FSH). La hormona luteinizante (LH)



estimula a las células de Leydig a producir andrógenos que son necesarios para la espermatogénesis y el correcto funcionamiento de los órganos sexuales accesorios. Los espermatozoides maduran en el epidídimo, son liberados por las vías espermáticas y se juntan con el producto de la secreción de las glándulas anexas (vesículas seminales y próstata).

La mayoría de las veces la causa no se identifica y no existen antecedentes clínicos o de laboratorio. Suele presentarse con disminución de la concentración de espermatozoides (oligozoospermia), motilidad disminuida (astenospermia), y formas anormales (teratozoospermia) que lo más frecuente es que ocurran de manera conjunta (oligo-asteno-teratozoospermia). Las posibles causas que se pueden identificar son:

- **Genéticas.** Se identifican en un 15 % de los casos de infertilidad masculina. La alteración cromosómica más frecuente es el síndrome de Klinefelter 46XXY. Se encuentra en el 7 % de los hombre infértiles y se caracteriza por severo daño testicular con testículos hipotróficos y azoospermia. En el 50 % de los pacientes es posible recuperar espermatozoides del testículo.
- **Obstructivas.** Los pacientes con una obstrucción completa de la vía espermática se presentan con azoospermia, sin embargo si la obstrucción es unilateral o parcial puede ocasionar oligozoospermia. Puede ser de origen congénito o adquirido. Dentro de las causas congénitas la más frecuente es la alteración del gen CFTR (fibrosis quística), que produce agenesia de conductos deferentes con función renal normal. Dentro de las causas adquiridas se encuentran la vasectomía y las secuelas infecciosas.
- **Hormonales.** El hipogonadismo hipogonadotrófico es una causa poco frecuente de infertilidad.

- **Criptorquidia.** Los trastornos del descenso testicular se observan en el 3-4 % de los recién nacidos. Si la afectación no es corregida produce infertilidad en la totalidad de los hombres con trastorno bilateral y en el 70 % de los que presentan criptorquidia unilateral.
- **Infeciosas.** La parotiditis pospuberal puede cursar con orquitis que produzca atrofia testicular. Los pacientes con HIV presentan disminución de la calidad espermática a medida que la enfermedad avanza. El cuadro infeccioso más frecuente asociado a la infertilidad es la infección subclínica de las vías seminales, que suele darse luego de una uretritis no totalmente tratada. Los microorganismos más frecuentes son mycoplasma, chlamydia y gérmenes gramnegativos.
- **Vasculares.** El varicocele es la dilatación patológica de las venas del plexo pampiriforme. Está presente en el 15 % de la población general, en el 40 % de los pacientes con infertilidad primaria y hasta en el 80 % con infertilidad secundaria. Es la patología más frecuente encontrada en el hombre infértil. Se diagnostica por examen físico y la realización de un ecodoppler testicular y puede ser corregido de manera quirúrgica.
- **Quimio y radioterapia.** La línea germinal es muy sensible por su alto índice de división celular. Los efectos son dosis y tiempo dependientes. Según los esquemas utilizados la recuperación espermática puede tardar hasta cinco años.
- **Ambientales.** Existe evidencia fuerte de que las altas temperaturas afectan la espermatogénesis. Esto puede observarse en trabajadores expuestos a fuentes calóricas (panaderos, cocineros, soldadores) como así también en los que permanecen

mucho tiempo sentados (choferes), personas sedentarias o que utilizan ropa interior ajustada.

- **Alteraciones eyaculatorias.** La aspermia puede deberse a retro o aneyaculación. Las causas más frecuentes son medicamentosa (antidepresivos) y neurológicas, ya sean traumáticas o por neuropatías (diabetes).
- **Enfermedades clínicas subyacentes.** Insuficiencia renal, hepática, patología respiratoria crónica, enfermedad celíaca.
- **Hábitos.** Alcohol, tabaco, marihuana, estrés.

Se requieren al menos dos espermogramas separados por no menos de tres semanas para realizar diagnóstico de alguna alteración, ya que fisiológicamente la espermatogénesis en el hombre es fluctuante. La OMS publica un manual de estudio con valores de referencia (**TABLA 1**). El último es el del 2010, pero actualmente se encuentra en revisión una nueva versión.

La muestra debe ser recolectada por masturbación en un recipiente estéril de boca ancha (no se recomienda el uso de preservativo). Debe transcurrir menos de una hora desde la recolección hasta la entrega. La abstinencia de relaciones sexuales indicada es de 2-3 días aunque actualmente la evidencia demuestra que con menor tiempo de abstinencia aumenta la calidad de los espermatozoides.

Los parámetros a evaluar son los siguientes:

- **Volumen.** El valor de referencia (VR) es 1,5 ml. Valores inferiores se denominan hipospermia y la ausencia de eyaculado, aspermia.
- **Movilidad.** Hay tres categorías:

- *progresiva*, los espermatozoides se mueven de manera lineal y describiendo grandes círculos. VR 32 %. Si está por debajo se denomina astenozoospermia.
- *no progresiva*, otros patrones de movimiento. La suma de estas dos debe ser mayor al 40 %.
- *inmovilidad*, ausencia de movimiento.
- **Vitalidad**. VR 58 %, valores inferiores se denominan necrozoospermia.
- **Recuento**. VR 15 millones/ml y 39 millones/eyeculado. Valores inferiores diagnostican oligozoospermia. La ausencia de espermatozoides luego del centrifugado de la muestra se denomina azoospermia. Puede ser funcional u obstructiva y debe ser investigada.
- **Morfología**. VR 4 %. Valores inferiores se catalogan como teratozoospermia.
- **Leucocitos**. No deben superar 1 millón por ml.

PARÁMETRO SEMINAL	VALOR DE REFERENCIA Oms 2010	ALTERACIÓN
Volumen	1,5ml	Hipospermia
Movilidad	Progresiva 32 % Progresiva+No Progresiva 40 %	Astenozoospermia
Recuento	15 millones/ml 39 millones/eyaculado	Oligozoospermia
Morfología	4 %	Teratozoospermia
Vitalidad	58 %	Necrozoospermia
Leucocitos	< 1 millón/ml	Leucozoospermia

TABLA 1. VALORES DE REFERENCIA PARA EL ESPERMOGRAMA

## Estudios genéticos

La medicina reproductiva está relacionada con los nacimientos de la nueva generación. Si bien se ha realizado de manera segura durante muchos años, debemos enfrentarnos a los desafíos genéticos del porvenir. Es apropiado proveer de información genética previo a la realización de TRA y brindar asesoramiento a aquellas familias con antecedentes o riesgo de presentar enfermedades genéticas, ya que la medicina reproductiva es una herramienta con gran potencial para la prevención de anomalías congénitas.

Los estudios citogenéticos permiten el análisis de los cromosomas y la identificación de anomalías numéricas y estructurales. Si bien las guías internacionales no incluyen el cariotipo dentro de la lista de estudios de evaluación inicial, la infertilidad constituye una indicación habitual para su realización. También se indica a aquellas parejas con abortos a repetición, es decir la presencia de dos o más abortos consecutivos o no, y en aquellos pacientes con antecedentes familiares de relevancia.

Entre el 2 y el 4 % de las parejas tiene riesgo de concebir un niño con una alteración genética autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Las enfermedades autosómicas recesivas se manifiestan cuando un individuo hereda ambas copias del gen alteradas, cada una derivada de uno de sus progenitores. Cuando ambos miembros de una pareja son portadores de mutaciones para la misma enfermedad, existe un riesgo del 25 % de que tengan un hijo enfermo. En el caso de las enfermedades ligadas al cromosoma X, la mujer portadora suele ser asintomática, pero sus hijos varones tienen una probabilidad del 50 % de ser afectados, y sus hijas mujeres, un 50 % de ser portadoras.

En los últimos años, el aumento de la costo-efectividad de las técnicas diagnósticas ha permitido la creación de paneles para la detección simultánea de múltiples enfermedades recesivas. Un adecuado asesoramiento genético preconcepcional tiene el potencial de disminuir significativamente el riesgo de enfermedades genéticas detectables.

Teniendo en cuenta que alrededor del 15 % de las alteraciones genéticas están asociadas a infertilidad y que se ha reportado que hasta un 50 % de los casos de infertilidad podrían estar relacionados con alteraciones genéticas, sería recomendable el asesoramiento por genetista capacitado en reproducción humana para la indicación de los estudios correspondientes.

ANAMNESIS COMPLETA		
Examen físico	PAP, colposcopia, examen mamario	
Perfil hormonal	FSH, LH, estradiol, HAM (TSH, PRL)	Dia 2-4
	Progesterona	Dia 19-21
Factor tubario	HSG	Dia 10
	Cultivo de flujo	Dia 10
Ecografía TV 2D	Basal (CFA)	Dia 2-4
	Ovulatoria	Dia 16-21
Factor masculino	Espermograma	
Factor genético	Cariotipo Estudio de enfermedades recesivas (evaluar según riesgo)	

TABLA 2. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

## Test genético preimplantatorio (PGT)

El escenario de la genética reproductiva ha ido creciendo y beneficiando a los pacientes con dificultades para la concepción e infertilidad de diferentes causas y se encuentra en continua evolución.

Con la edad materna avanzada, disminuye la tasa de embarazo, aumenta la probabilidad de aborto espontáneo y se incrementa el riesgo de tener un hijo con una alteración cromosómica; por lo tanto, la edad materna y la euploidía ovocitaria van de la mano. Se conoce que la tasa de aneuploidía en mujeres de edad avanzada con 40-42 años es de alrededor del 80 %.

La necesidad de mejorar la selección embrionaria antes de la transferencia se debe a que la evaluación de la morfología ya sea de embriones clivados (embriones de día 3) como de embriones en estadio de blastocisto (embriones de día 5), no ha demostrado ser una herramienta eficaz para determinar el único embrión para transferir, debido a que su morfología no está relacionada con su euploidía.

Tratando de seleccionar el mejor embrión para transferir al útero de la paciente, se ha desarrollado el Test Genético Preimplantatorio que permite analizar el contenido cromosómico de cada embrión e incluye el PGT-A (para la detección de aneuploidías), el PGT-M (para la detección en enfermedades monogénicas) y el PGT-SR (para desarreglos cromosómicos estructurales).

En todas sus versiones, el objetivo del estudio cromosómico es detectar el mejor embrión disponible a fin de mejorar los resultados reproductivos de los pacientes (en este caso, en referencia a tasa de embarazo y nacido vivo) y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas.

Tanto la recuperación de los ovocitos como la fertilización y el cultivo de los embriones para ser biopsados debe realizarse en un establecimiento que tenga las instalaciones de laboratorio adecuadas y los equipos y el personal debidamente capacitados.

La biopsia embrionaria puede ser realizada en distintos estadios: corpúsculo polar, embriones clivados (biopsia de blastómera, día 3), o blastocistos (biopsia del trofoectodermo, día 5-6 o hasta 7), siendo ésta última de elección. Luego de la biopsia embrionaria, se envía el material al laboratorio de genética, donde se amplifica el material genético para su análisis por diversas técnicas.

La selección de pacientes para realizar PGT-A debe ser bien analizada, y saber que el objetivo final del PGT-A es seleccionar el embrión cromosómicamente normal a fin de disminuir el riesgo de pérdida de embarazo y de recién nacido afectado por una alteración cromosómica. De esta manera, se lograrán mejores resultados reproductivos.

## **Técnicas de reproducción asistida**

Las técnicas de reproducción asistida son procedimientos mediante los cuales se brinda asistencia al proceso por el que se puede lograr el embarazo y que tienen como objetivo facilitar las condiciones para que se produzca la fecundación.

### **Técnicas de baja complejidad**

Las técnicas de baja complejidad son aquellas que requieren baja dificultad técnica y logística. Se diferencian porque intentan lograr la fecundación del óvulo dentro del cuerpo de la mujer, mientras que las



técnicas complejas consiguen la fertilización en el laboratorio de embriología.

Dentro de este tipo de técnicas se encuentran las relaciones sexuales programadas (RP) y la inseminación intrauterina (IIU). Otra técnica menos utilizada en la actualidad es la inseminación intracervical (IIC).

### **Relaciones sexuales programadas (RP)**

Se aconseja especialmente en casos de esterilidad sin causa aparente (ESCA) y en pacientes anovuladoras crónicas.

Se inicia realizando una ecografía basal entre los días 2 a 4 del ciclo (para constatar la ausencia de folículos residuales o reclutados tempranamente). Puede acompañarse de inducción o estimulación ovárica, aunque también puede realizarse en ciclo natural. Se reitera la ecografía alrededor del día 10 del ciclo hasta identificar un folículo preovulatorio mayor de 18 mm. El monitoreo ecográfico puede acompañarse, o no, de dosaje de LH (hormona luteinizante) plasmática o urinaria, para pesquisar el momento de la ovulación.

Una vez distinguido el folículo preovulatorio, puede inducirse la ovulación farmacológicamente con hCG (gonadotrofina coriónica humana) para poder programar el coito en un momento cercano a la ovulación. También se puede indicar a la pareja mantener relaciones sexuales cada 48 horas en un período de alrededor de cinco días a partir de la identificación ecográfica del folículo maduro o del pico de LH endógena.

## **Inseminación intrauterina (IIU)**

La inseminación intrauterina es una de las técnicas de reproducción asistida más solicitada en el manejo de la fertilidad como herramienta de baja complejidad.

Las tasas de embarazo por ciclo fluctúan entre un 10-20 %, dependiendo de la edad de la mujer y del esquema de medicación utilizado para la estimulación ovárica. Se alcanza una tasa acumulativa de alrededor de un 30 % si se utiliza citrato de clomifeno. Luego del cuarto intento, estos porcentajes tienden a estabilizarse, por lo que se recomienda realizar entre tres y seis intentos en total.

Esta técnica consiste en el depósito de semen, previamente capacitado, en la porción superior de la cavidad uterina mediante una cánula.

Puede realizarse con semen de la pareja (inseminación homóloga) o semen de donante (inseminación heteróloga).

La IIU es la técnica de elección en mujeres menores de 35 años, con poco tiempo de búsqueda de embarazo, permeabilidad tubaria conservada y con factor masculino leve o normal.

### ***Indicaciones de IIU***

- Factor masculino leve
- Anovulación crónica
- Esterilidad sin causa aparente (ESCA)
- Mujeres con proyecto familiar monoparental
- Mujeres con proyecto familiar homoparental
- Parejas HIV o hepatitis C serodiscordantes (con lavado del semen por gradientes de densidad)
- Factor coital
- Factor cervical

### **Requisitos para IUI**

- Al menos una trompa de Falopio permeable
- Desarrollo folicular
- Concentración espermática mínima de 5 millones/ml post capacitación

Es necesario, además, valorar otros factores como la edad de la paciente, su reserva ovárica, el tiempo de esterilidad de la pareja, cantidad de intentos realizados y la cantidad de folículos maduros disponibles.

Esta técnica puede realizarse con estimulación ovárica (citrato de clomifeno o gonadotrofinas a bajas dosis) o sin ésta.

Las opciones de medicación incluyen antiestrógenos como el citrato de clomifeno; inhibidores de la aromatasa como el letrozol; menotropinas y FSH recombinante. El citrato de clomifeno es la medicación más empleada para la inducción de la ovulación por su buena tolerabilidad y costo, el inconveniente puede estar relacionado con sus efectos deletéreos sobre el endometrio. Considerando estos efectos sobre el endometrio, el letrozol se ha propuesto como una estrategia al clomifeno. Las gonadotrofinas (menotropinas y FSH recombinante) son las que permiten una mayor eficacia. No obstante, el uso de gonadotrofinas comparado al clomifeno o al letrozol representa un incremento en el costo del tratamiento y un riesgo de hiperestimulación ovárica.

### **Procedimiento de la IUI**

El procedimiento requiere de una ecografía basal entre el día 2 a 4 del ciclo para descartar reclutamiento folicular temprano o imágenes residuales quísticas.

Luego se realiza la inducción de la ovulación (clomifeno, letrozol) y un nuevo control ecográfico alrededor del día 10. Una vez que se evidencia un folículo preovulatorio de 18 mm, se indica la descarga ovulatoria con hCG urinaria (una dosis de 5.000 a 10.000 UI) o recombinante (250 microgramos) y se programa la inseminación teniendo en cuenta que la ovulación se producirá entre 34 a 40 horas posteriores a dicha aplicación.

También puede optarse por realizar la IIU en ciclo natural, o estimulación ovárica con gonadotrofinas a bajas dosis. En cualquiera de los casos hay que monitorizar estrictamente el desarrollo folicular para evitar aumentar el riesgo de embarazo múltiple. Se recomienda, y es considerado criterio de cancelación, no superar la presencia de tres folículos dominantes mayores a 14 mm el día de la descarga con hCG.

Por último, se realiza la inseminación artificial intrauterina, con semen previamente capacitado mediante *swim up* u otra técnica de recuperación espermática, utilizando un catéter flexible o semirrígido conectado a una jeringa que contendrá un volumen de 0,4 ml de muestra seminal procesada, para atravesar el canal y depositarla cerca del fondo de la cavidad uterina.

No son necesarias indicaciones especiales posteriores al procedimiento.

En la mayoría de los centros se realiza soporte de fase lútea con administración de 200 a 400 mg de progesterona micronizada vía vaginal por día hasta realizar el test de embarazo a los 14 días posteriores a la inseminación. De ser positivo el test de embarazo, se recomienda continuar con el uso de progesterona vaginal en mismas dosis hasta mediados del primer trimestre de gestación.

## Complicaciones

Esta técnica suele tener un bajísimo riesgo de complicaciones. Los efectos adversos a considerar son el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. Estos riesgos pueden disminuirse realizando una estimulación leve o moderada con monitoreo seriado ecográfico y respetando los criterios de cancelación. Siguiendo estos lineamientos la tasa de embarazo múltiple puede reducirse a un 10 %.

## Inseminación intracervical (IIC)

En la IIC el semen utilizado no tiene procesamiento previo. Se coloca mediante un capuchón o una jeringa. Es un método que suelen utilizar autogestivamente las parejas igualitarias de mujeres o mujeres sin pareja masculina. No es recomendable cuando se realiza sin seguimiento médico y sin evaluación infectológica de la muestra seminal.

## Técnicas de alta complejidad

Estas técnicas corresponden a todos los procedimientos que incluyan los procesos *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de lograr un embarazo.

Estos son la fecundación *in vitro* (FIV), la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *Intracytoplasmic Sperm Injection*), la transferencia embrionaria, la criopreservación de gametas y embriones, la donación de ovocitos y embriones, la GIFT (*Gamete Intrafallopian Transfer*, transferencia tubárica de gametas) y la maternidad subrogada.

Es importante recordar que se requieren ciertos estudios antes de realizar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad con el fin

de optimizar la efectividad del procedimiento. Uno de ellos es la evaluación de la reserva ovárica para elegir el esquema de estimulación adecuado y verificar la integridad de la cavidad uterina para la implantación embrionaria. También es fundamental descartar la presencia de patologías que pudieran disminuir la efectividad de estas técnicas (pólipo intrauterino, hidrosálpinx, endometrioma, etc). La corrección de estas patologías debería encararse antes del inicio de la estimulación ovárica.

### **Indicaciones de FIV**

- Factor tuboperitoneal
- Endometriosis severa
- Factor masculino: recuperación de al menos 1,5 millones de espermatozoides móviles; Kruger > 4 %
- Antecedente de procedimientos de baja complejidad sin éxito
- Disminución de la reserva ovárica (edad materna avanzada)

Internacionalmente se considera que la edad materna es el factor que mayor impacto tiene en el resultado clínico. Se recomienda una edad menor de 42 años para indicar un tratamiento con óvulos propios.

La adecuada selección de los casos es crucial para mejorar las posibilidades de éxito.

## **Etapas de una técnica de alta complejidad**

**Hiperestimulación ovárica controlada:** los fármacos utilizados en esta etapa son: gonadotrofinas recombinantes y urinarias, FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante), hMG (gonadotrofina menopáusica humana), citrato de clomifeno y letrozol. Adicionalmente se utilizan antagonistas y agonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotrofinas). La dosis inicial sugerida en pacientes con reserva ovárica normal es de 225-300 UI/día. En pacientes con alto riesgo de hiperestimulación ovárica se debería comenzar con dosis menores. Las gonadotropinas se pueden emplear en diferentes esquemas. En todos los casos, se requiere de un monitoreo seriado del ciclo con ecografía transvaginal preferentemente a partir del quinto día de estimulación y con controles sucesivos según la respuesta ovárica. Las determinaciones de estradiol pueden utilizarse como herramienta complementaria de evaluación.

Para dar comienzo a la estimulación de la ovulación se debe realizar tanto una ecografía transvaginal donde se observe ausencia de actividad folicular como un dosaje de estradiol sérico que debe ser < 50 pg/ml. De esta manera confirmamos la ausencia de actividad ovárica.

Frente a la observación ecográfica de por lo menos dos folículos mayores o iguales a 18 mm con un nivel de estradiol equivalente a 150 a 250 pg/ml por folículo maduro, se decidirá la descarga ovulatoria con hCG, 10.000 UI (de hCG urinaria, IM o SC) o 250 ugr (de hCG recombinante, por vía SC). La aplicación será programada 34-36 horas antes de la aspiración folicular.

**Aspiración de ovocitos:** la metodología más difundida para la recuperación de ovocitos actualmente es la punción por vía vaginal bajo control ecográfico. Es un procedimiento de cirugía ambulatoria bajo

anestesia general o regional. Las complicaciones que podrían presentarse son raras e incluyen dolor, hematuria, disuria, punción vascular, hemorragia peritoneal e infección. Las infecciones son más frecuentes en pacientes con endometriosis, hidrosalpinx y quistes ováricos. Inmediatamente posterior a la aspiración folicular, se procede a la búsqueda de ovocitos en el líquido folicular recuperado, en el laboratorio de embriología.

**Recolección del semen:** *eyaculado:* cuando existen espermatozoides en el semen, la muestra se obtiene por masturbación, sin el uso de lubricantes, en un frasco estéril. La muestra ideal es aquella obtenida con una abstinencia sexual de 3-5 días y que se entrega al laboratorio de embriología antes de una hora de su recolección. *Epididimario:* en los casos de azoospermia obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción del epidídimo, procedimiento denominado PESA. *Testicular:* en los casos de azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción o biopsia de testículo (TESE).

**FIV o ICSI:** en el caso de la fecundación *in vitro*, se inseminan los ovocitos con un volumen espermático de 200.000 esp./ml en una cápsula de Petri y la fecundación se produce de forma «natural»; no hay selección espermáticas por parte del embriólogo. En el caso de la ICSI, se realiza una inyección de un espermatozoide seleccionado, atravesando la zona pelúcida y la membrana plasmática del ovocito con ayuda de un micromanipulador. La cápsula que contiene las gametas se deposita en la estufa de cultivo a 37 grados centígrados.

**Fecundación:** proceso por el cual interactúan los ovocitos y los espermatozoides, logran el reconocimiento mutuo y se fusionan para crear un cigoto, el cual luego se desarrolla para formar un nuevo individuo.



**Evaluación de la fertilización:** aproximadamente a las 16-18 horas post-inseminación, se evalúa la fecundación de los ovocitos inseminados. Bajo microscopio se observa la aparición de los pronúcleos. Los ovocitos normalmente fecundados son aquellos que presentan dos pronúcleos y dos cuerpos polares.

**Desarrollo in vitro de los embriones:** a las 48-72 horas post-inyección/inseminación se evalúa la calidad embrionaria. Es posible extender el cultivo embrionario hasta el día 5-6 de cultivo *in vitro*, momento en el que los embriones alcanzan el estadio de blastocisto.

**Transferencia embrionaria:** es el procedimiento mediante el cual uno o más embriones son colocados en el útero materno. En la mayoría de los casos se realiza dentro de las 48-72 horas del cultivo o en estadio de blastocisto. El procedimiento requiere de un catéter blando y utilizar ultrasonido para visualizar y controlar la eficiencia del procedimiento. Si la transferencia embrionaria se realiza en estadio de blastocisto, se sugiere la transferencia de un único embrión en pacientes menores de 40 años y un máximo de dos embriones en mayores de 40 años.

**Test de embarazo:** se realiza un dosaje en sangre de subunidad b-HCG cuantitativa a los 12-14 días de la transferencia.

**Ecografía transvaginal:** la ecografía transvaginal debe indicarse a las dos semanas del test de embarazo positivo y tiene como finalidad corroborar la actividad cardíaca y la adecuada implantación embrionaria.

**Factores pronóstico:** a) Edad. La tasa de embarazo se encuentra relacionada a la edad materna. Debido a esto es que no se recomienda realizar un ciclo de FIV a mujeres mayores de 44 años; b) reserva ovárica; c) cirugías previas a nivel de los ovarios, presencia de patologías asociadas; d) número de tratamientos previos sin éxito.

**Complicaciones más frecuentes de los TRA:** 1) Hiperestimulación ovárica severa: frecuencia 1-5 %; 2) embarazo ectópico (tubario): frecuencia: 1-2 %; 3) torsión ovárica: frecuencia < 1 %; 4) complicaciones locales derivadas de la punción transvaginal: hemorragia por lesión de la pared vaginal o de un vaso, absceso tubo-ovárico, lesiones de vejiga o intestino; 5) embarazo múltiple: tasa global (> 2 sacos): 29 % (RED, 2001). Sugerencia a nivel mundial: < 20 % (2 o más sacos).

## Donación de gametas

La donación de gametos se refiere a la donación de óvulos y de espermatozoides. Es necesario recurrir a ellas en distintos escenarios. A continuación describiremos los principales aspectos a tener en cuenta.

### Donación de óvulos

Por años la donación de óvulos (OD) se ha usado para tratar la infertilidad causada por una variedad de condiciones que afectan el ovario. Con la ovodonación se han obtenido altas tasas de embarazo y buenos resultados obstétricos en las receptoras. Esta técnica ha aumentado su popularidad por las tendencias actuales a posponer embarazos para edades avanzadas.

El tratamiento de ovodonación consiste en realizar una práctica de fertilización asistida de alta complejidad (FIV o ICSI) con gametas femeninas (ovocitos) obtenidas de una mujer distinta de la que recibirá éste o el embrión resultante (donante). Estos ovocitos (óvulos) son fecundados, ya sea con el semen de su pareja o de un donante. Luego estos embriones obtenidos son transferidos a la paciente receptora, quien llevará a cabo la gestación.

## **Indicaciones de ovodonación**

Este procedimiento está indicado en aquellas pacientes que no pueden utilizar óvulos propios por motivos médicos o que por razones sociales han postergado su maternidad y presentan baja reserva ovárica:

- Falla ovárica prematura (menopausia precoz)
- Ausencia quirúrgica de los ovarios
- Falla en tratamientos previos de FIV o ICSI
- Abortos a repetición
- Baja reserva ovárica
- Edad reproductiva avanzada
- Enfermedades que puedan ser transmitidas a la descendencia

Las tasas de embarazo obtenidas mediante esta técnica son las más elevadas si se comparan con las obtenidas mediante cualquier otro procedimiento y rondan aproximadamente en un 40 %.

*Estudios que debe realizar la pareja receptora:* rutina de laboratorio de sangre, serologías (HIV, sífilis, hepatitis B y C, rubeola, CMV, Chagas), grupo y factor Rh, cariotipo, estudios genéticos opcionales: CGT 250, CGT 600, cultivo de flujo, estudios ginecológicos completos: PAP, colposcopia, ecografía TV, ecografía mamaria, mamografía, espermograma completo y evaluación de aptitud psicológica para atravesar por el proceso del tratamiento de ovodonación.

Las donantes son mujeres jóvenes y sanas que deben superar una exigente etapa de selección, durante la cual pasan por múltiples procesos de evaluación.

*Estudios que se realizan a las donantes:* entrevista con médico ginecólogo, entrevista con médico genetista, entrevista con licenciada en psicología, rutina de laboratorio de sangre, serologías (HIV, sífilis, hepatitis

B y C, rubeola, CMV, Chagas), grupo y factor Rh, cariotipo, estudios genéticos para la detección de mutaciones en los genes de fibrosis quística, fragilidad del X y esclerosis lateral amiotrófica, cultivo de flujo, estudios ginecológicos completos: PAP, colposcopia, ecografía TV, ecografía mamaria, mamografía.

### ***Pasos a seguir en un tratamiento de ovodonación***

Una vez que se completan los estudios de la pareja receptora, se le asigna una donante seleccionada a partir de la compatibilidad según grupo sanguíneo, cribado genético y otras características que la pareja requiera.

Debe coordinarse la sincronización entre la paciente donante y la paciente receptora.

Durante el proceso de preparación la receptora deberá tomar medicación para estimular el crecimiento del endometrio, que será evaluado mediante ecografía transvaginal. Mientras tanto la donante es estimulada para obtener los ovocitos. Cuando se recuperan, la pareja deberá aportar la muestra de semen para realizar la fertilización y obtener los embriones. A continuación, si el endometrio de la receptora se encuentra sincronizado con la donante, se añade progesterona en la receptora para producir la transformación secretora del endometrio. Luego de tres a cinco días, se realiza la transferencia embrionaria a la receptora que será quien gestee el embarazo. A los catorce días se efectúa el test de embarazo en sangre (B HCG cuantitativa).

Las donantes tienen que ser mayores de 18 años con un máximo de 35, tienen que tener plena capacidad de obrar y buen estado de salud psicofísica.

La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes. Sólo podrá revelarse la identidad de los donantes excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias.

## **Espermodonación**

La donación de espermatozoides puede utilizarse para procedimientos de baja complejidad, por ejemplo la inseminación intrauterina, y de alta complejidad, como fecundación in vitro.

### ***Indicaciones de espermodonación***

- Factor masculino grave
- Trastornos genéticos heredables
- Infecciones de transmisión sexual masculina que no puedan erradicarse
- Mujeres sin pareja masculina

Se debe recomendar asesoramiento psicológico por un profesional calificado para entender todo lo que implica la decisión de utilizar donación de espermatozoides y las consecuencias deben ser claras para todos los involucrados.

Se realizan estudios exhaustivos de ambos miembros de la pareja receptora: serologías (HIV, VDRL, HCV, HbsAg, cultivo de flujo, grupo y factor Rh, IgG/IgM rubeola, IgG/IgM varicela, IgG/IgM CMV).

### ***Evaluación del donante***

El banco de semen debe evaluar que el donante de preferencia sea mayor de edad y menor de 40 años. Optar por hombres con fertilidad comprobada, aunque no es condición excluyente.

Los donantes atraviesan un proceso de evaluación acorde a los requerimientos del Ministerio de Salud de la Nación, y las normativas de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER).

La evaluación de los donantes incluye: espermogramas de evaluación, espermocultivo con detección de mycoplasma, ureaplasma, gonorrea y chlamydia, urocultivo con detección de mycoplasma, ureaplasma, gonorrea y chlamydia, hemograma, grupo y factor sanguíneo, hepatitis B, hepatitis C, HIV, Chagas, Epstein Barr, HTLV I y II, citomegalovirus, VDRL, evaluación psicodiagnóstica multiaxial, cariotipo, fibrosis quística (secuenciación de todo el gen). Desde el 2021 también se incluye: alfa y beta talasemia, atrofia muscular espinal, anemia falciforme y síndrome de X-frágil.

Si los resultados de las serologías son negativos, la muestra de semen debe recolectarse y prepararse para criopreservación. Después de la donación, las muestras deben estar en cuarentena mínimo 180 días. El donante debe analizarse de nuevo y dar negativo para poder liberar la muestra para donación.

La donación puede ser anónima o de identidad abierta según lo decida el donante y su receptora. Los donantes PIA son aquellos que decidieron formar parte del Programa de Identidad Abierta (PIA), el cual brinda la posibilidad, a la persona concebida por espermatozoides de donante PIA, cumplida la mayoría de edad de conocer la identidad del donante.

## **Donación de embriones**

En los centros de reproducción asistida se generan por lo común más embriones de lo que es recomendable transferir en fresco. La mayoría de las veces estos embriones excedentes se criopreservan para transferencias posteriores. Las parejas que se embarazan y no desean otro embarazo, o

deciden no usar sus embriones, tienen la opción de que se les regresen, donarlos al centro para su uso en parejas que lo necesiten o cederlos para la investigación.

En el caso de que los embriones fueran producto de donadores de gametas, se sabe que los donantes ya habrían cumplido con el proceso de estudios previos y serologías. En caso de ser una pareja que opta por donar sus embriones formados, deberán estudiarse en forma diferida, pero con las mismas exigencias y condiciones que los donantes de gametos.

La donación de embriones en particular es un terreno de gran controversia y por ello es muy importante señalar que en la mayoría de los países de Latinoamérica no existe una legislación sobre donación de embriones.

## Preservación de la fertilidad

Desde sus inicios con el reporte del primer bebé nacido a través de una técnica de fertilización *in vitro* (FIV) en 1978 hasta la actualidad, la medicina reproductiva generó innumerables hitos relevantes a lo largo de su historia. Sin dudas, el advenimiento de la criopreservación de ovocitos con la técnica de vitrificación constituye uno de los más importantes de los últimos años. Los excelentes resultados, así como su comprobada seguridad y eficacia, hicieron que la vitrificación dejara de considerarse experimental hacia fines de 2012 y su auge fuera aún mayor a nivel mundial en todos los centros de fertilidad a partir de esa fecha.

Podríamos definir la preservación de la fertilidad (PF) como la aplicación de estrategias médicas y de laboratorio con la finalidad de preservar la descendencia genética parental en adultos o niños en riesgo de

esterilidad. Es un acto médico de prevención y protección de la futura fertilidad.

La PF tendría los siguientes ejes de aplicación:

- Pacientes en riesgo esterilizante gonadal (cirugías, quimioterapia, radioterapia, etc).
- Maternidad diferida (razón social de PF).
- Como complemento a la práctica habitual en reproducción asistida.
- Investigación: líneas StemCells, MIV (maduración *in vitro*).

### ¿Por qué preservar? Fundamentos

**Disminución de la fecundabilidad fisiológica.** Estudios epidemiológicos y estudios demográficos muestran que la fecundabilidad en la mujer disminuye conforme la edad avanza. La fertilidad de la mujer comienza a declinar a mediados de la década de los 30 años, siendo notorio y marcado su descenso luego de los 37-38 años, expresando una disfunción del ovario con los años. El «*ovarian aging*» o el envejecimiento ovárico fisiológico se caracteriza por una pérdida progresiva del *pool* de folículos primordiales, acortando el período reproductivo de la mujer y finalizando en la menopausia; junto con una pérdida progresiva de la calidad ovocitaria, que determina mayor riesgo de aneuploidías embrionarias y mayor número de abortos. Numerosos estudios a nivel epidemiológico revelan que la edad de las pacientes ante un primer embarazo fue aumentando drásticamente en casi todos los países del mundo en las últimas décadas, llegando en muchos de ellos a superar en promedio los 35 años.



Los cambios socio-culturales, la creciente aceptabilidad de otras formas de familia, el priorizar objetivos educacionales y laborales, así como la dificultad para encontrar pareja, se consideran como los principales argumentos para retardar la búsqueda más temprana de la maternidad. Lamentablemente, y contrariamente a la percepción que se tiene al respecto, las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad no logran revertir el efecto deletéreo de la edad sobre las tasas de embarazo. Paradójicamente, así la edad reproductiva avanzada no solo es la indicación de la técnica, sino también la responsable de los magros resultados. Más allá de la recomendación de buscar el embarazo a edades más tempranas, la criopreservación de ovocitos por técnicas de vitrificación constituye hoy por hoy una herramienta segura, útil y válida para intentar preservar la fertilidad futura. El problema fundamental en la práctica diaria es que las pacientes vienen a «preservar» su fertilidad a edades en las cuales su reserva ovárica ya se encuentra comprometida. Es la edad por sí sola un factor con efecto sobre la fertilidad y actualmente es el principal motivo de preservación de fertilidad conocido como de «causa social» o por «razones no-médicas».

El especialista debe reconocer la edad como factor de riesgo independiente sobre la pérdida de la fertilidad; realizar un consejo clínico temprano y actuar de manera preventiva en la práctica ginecológica.

**Riesgo gonadal iatrogénico.** Los pacientes que padecen enfermedades oncológicas y son tratados con drogas quimioterápicas y/o radioterapia, se encuentran con un riesgo elevado de padecer insuficiencia ovárica temprana y menopausia precoz como resultado de la acción tóxica sobre los folículos primordiales del ovario, la depleción masiva de folículos primordiales, fibrosis del estroma e injuria de su delicada trama vascular.

Enfermedades benignas que requieren de este tipo de drogas, también se exponen al mismo riesgo.

El daño gonadal de la quimioterapia no es un fenómeno «todo o nada» y clínicamente puede manifestarse en forma aguda o en forma de fallo gonadal crónico, con cese precoz de su función, acortando su ventana reproductiva y anticipando la menopausia.

La magnitud del daño gonadal depende de: 1) el tipo de fármaco utilizado y posible combinación de drogas, 2) la dosis acumulada y total recibido, junto con 3) la edad de la paciente al momento del tratamiento.

Los agentes quimioterápicos se clasifican según su grado de gonadotoxicidad y actúan sobre distintos momentos del desarrollo folicular.

En tratamientos que requieren de radioterapia, las radiaciones pueden afectar el eje hipotálamo hipofisario, al útero y a los ovarios.

La ausencia de función hormonal por afección del eje deberá ser sustituida en forma exógena, sin embargo, la acción letal sobre el ovocito en el ovario será irreversible.

La radiación sobre el campo uterino puede, con dosis entre los 14 y 30 GY, afectar la vascularización profunda uterina y la elasticidad miometrial, y clínicamente asociarse a fallas de implantación, aborto temprano y parto pretérmino.

El desarrollo de la falla ovárica dependerá de: edad de la paciente (sinónimo de número disponible de folículos primordiales y capital folicular) al momento del tratamiento, dosis total de irradiación recibida, fraccionamiento de las dosis recibidas, y/o presencia de quimioterapia adyuvante.

El ovocito humano es sensible a la radiación con una dosis letal 50 estimada de  $< 2$  Gy (LD50  $< 2$  Gy). Se interpreta que, a esta dosis de radiación, se produciría la destrucción de al menos el 50 % de los folículos primordiales del ovario.

La posibilidad de una trasposición quirúrgica de los ovarios, alejándolos del campo de irradiación, se considera una medida eficiente y recomendable.

**¿A quiénes ofrecer preservación de fertilidad?** Los grupos de pacientes que se beneficiarían con estrategias de preservación incluyen pacientes oncológicos (adultos y niños), pacientes que se preparan para trasplante de médula ósea, pacientes con enfermedades autoinmunes y necesidad de tratamientos con quimioterápicos, pacientes con cirugías recurrentes de ovario (endometriosis, tumores *borderline*), aquellos que padecen defectos genéticos, hasta pacientes que deseen diferir su maternidad por causas no médicas; también finalmente como complemento de técnicas de reproducción asistida (TABLA 3).

---

#### INDICACIONES

##### Patología oncológica

- Niños y adolescentes
- Adultos jóvenes

##### Patología no oncológica

- Enfermedades autoinmunes
  - LES con o sin SAF
  - Enfermedad de Wegener
  - Nefropatías, etc.
  - Riesgo de FOP
  - Mosaicismos Turner
  - Cx repetitivas en ovario. Patología benigna del ovario (EDT, teratoma, otros)
-

Indicación No Médica. Causa social

- Maternidad diferida

Complemento de ART

- Resguardo de óvulos excedentes o imposibilitados de fecundarse

TABLA 3. INDICACIONES

### ***Pacientes con patología oncológica***

La oncofertilidad constituye una subespecialidad, de manejo interdisciplinario, compuesto por especialistas (oncólogos, pediatras, ginecólogos, psicólogos y genetistas), cuyo objetivo es aplicar estrategias de PF en pacientes oncológicos. Actualmente, los avances en los tratamientos oncológicos han mejorado las tasas de supervivencia y curación de la enfermedad oncológica. La prevención y asistencia de la posible infertilidad como secuela del tratamiento forma parte de la calidad de vida del paciente.

El manejo interdisciplinario de la oncofertilidad debe:

- Establecer el riesgo individual de cada tratamiento en cada paciente para ofrecer la mejor medida de cuidado. Se deberá tener presente el tipo tumoral y estadio de la enfermedad, edad del paciente, urgencia de inicio del tratamiento oncológico, pronóstico global, tipo y dosis de quimioterapia y radioterapia.
- Derivar tempranamente al especialista en reproducción a través de un manejo coordinado en equipo.
- Enmarcar la propuesta de preservación dentro de los plazos del tratamiento de curación oncológico.
- Evitar dañar o complicar: ante la estimulación ovárica, conocer el riesgo tromboembólico, minimizar posible síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), infección pélvica o sangrado,

conocer la situación hematológica (trombocitopenias/plaquetopenias/leucopenias, defectos en la coagulación, etc.).

- Asesorar sobre otras estrategias alternativas: donación de gametas, adopción.

### ***Indicaciones por razones no médicas - Causa social***

Desde el 2013 la criopreservación de ovocitos deja de ser experimental y se acepta como técnica validada en pacientes de riesgo. La indicación clínica del congelamiento de ovocitos por causa social se fundamenta en la autonomía reproductiva de la mujer y la ventaja que ofrece el resguardo de los ovocitos principalmente ante el avance de la edad.

### ***Asesoramiento ante criopreservación de causa social. Características:***

- Edad: los mejores resultados se observarán probablemente en mujeres jóvenes. Es difícil el punto de corte. Se sugiere ofrecer preferentemente a mujeres menores de 38 años, y en un futuro, realizar transferencia embrionaria en menores de 50 años.
- Educación: aún la sociedad y la comunidad médica no entiende la preservación de fertilidad como medicina preventiva.
- Limitaciones económicas: al identificarse como «causa no médica», en general, queda excluido de la cobertura del sistema de salud o por financiadores. No se considera una acción preventiva y la cobertura del tratamiento se realiza en forma particular.
- Difícil de establecer un número de ovocitos a congelar: se recomienda en general un mínimo de 8 a 10 ovocitos para

congelar y estrategia de «*banking*», cuando las respuestas a los estímulos no son numerosas.

- Asesorar sobre mejor estrategia para lograr embarazo.
- Ser realista con las expectativas. No presentar la criopreservación de ovocitos como «garantía» de maternidad futura.

**¿Cuáles son las estrategias disponibles hoy en preservación de la fertilidad?** A continuación, se describen las características de las prácticas habituales en preservación (TABLA 4).

PRÁCTICAS HABITUALES EN PRESERVACIÓN
<p><b>Primera opción: pacientes CON tiempo, con o sin pareja</b></p> <p>Criopreservación de embriones</p> <p>Criopreservación de ovocitos</p> <p>Criopreservación de espermatozoides</p> <p>Cirugía con criterio de preservación:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ooforectomía unilateral</li><li>- Traquelectomía</li><li>- Trasposición ovárica</li></ul>
<p><b>Primera opción: pacientes SIN tiempo</b></p> <p>Criopreservación de tejido ovárico</p> <p>MIV (maduración <i>in vitro</i>)</p>
<p><b>Técnicas aún NO comprobadas. Experimentales/complementarias. Definir población beneficiada</b></p> <p>Análogos de GnRh</p> <p>Agentes antiapoptóticos</p> <p>Inhibidores de activación folicular (AS 101)</p> <p>Factores de crecimiento de colonias</p>

TABLA 4. PRÁCTICAS HABITUALES EN PRESERVACIÓN

**Criopreservación de embriones. Características:** en reproducción se considera a la criopreservación de embriones como una práctica habitual que ha atesorado desde hace años mucha experiencia en su eficiencia, resultados y seguridad. Requiere de un tratamiento de alta complejidad. No resulta una primera opción en niñas pre-púberes, adolescentes o mujeres solas.

Como limitante muchas veces existe un cuestionamiento ético-legal de criopreservación de embriones, sobre todo si el paciente muere.

**Criopreservación de ovocitos. Características:** actualmente la criopreservación de ovocitos dejó de considerarse experimental (ASRM 2013) y constituye una práctica habitual en reproducción asistida. La técnica se reconoce eficaz, ya que las tasas de embarazo y recién nacido vivo (RNV) en óvulos descongelados son similares a los frescos en pacientes jóvenes.

Si bien aún contamos con escasos reportes de embarazo y RNV de pacientes oncológicas que utilizaron sus óvulos congelados, es la estrategia de elección en la gran mayoría de los casos.

Se puede ofrecer desde pacientes post-menárquicas hasta una edad teórica límite donde la estrategia aún se considera efectiva.

Se necesita un tiempo estimado entre 10 y 15 días para realizar la estimulación ovárica. El inicio estricto en fase folicular temprana ya dejó de ser un limitante con la aplicación de esquemas de inicio aleatorio («*random start*»).

Para evitar los altos niveles de estradiol, no recomendado en los tumores hormonodependientes, se utilizan los inhibidores de aromatasa (letrozol).

Luego de la quimioterapia, y con la posibilidad de que exista un acortamiento de la ventana reproductiva del paciente, puede ofrecerse criopreservar ovocitos post-quimioterapia.

Existe una ventaja legal y de aspectos éticos, ya que el óvulo puede ser descartado si no se utiliza, a diferencia del embrión congelado.

### **Criopreservación de espermatozoides**

Esta técnica es particularmente importante en casos de preservación de la fertilidad masculina previa al tratamiento del cáncer, bien sea quirúrgico, radiológico o farmacológico, que puede afectar severamente y ejercer efectos iatrogénicos durante largo tiempo en la fertilidad masculina. También en enfermedades no malignas como la diabetes y los desórdenes autoinmunes que produzcan daño testicular.

La radioterapia y la quimioterapia comprometen la fertilidad por el efecto citotóxico que ejercen en la gametogénesis. Entre el 15 y 30 % de los hombres permanecer infértiles luego de la QT.

Preservar la fertilidad en varones es mucho más sencillo, ya que es suficiente tan sólo con la congelación de varias muestras de semen previo al inicio de la QT o la RT, pero hay que tener en cuenta factores como el volumen, concentración espermática y movilidad que dependerá del estado de salud y tipo de cáncer, los cuales serán decisivos para el número de congelamientos, junto con las técnicas de reproducción asistida que se utilizarán al descongelar. La obtención de la muestra puede ser por eyaculado, biopsia testicular, punción testicular, punción epididimaria. Esto depende de la edad del paciente y de las limitaciones físicas y psíquicas producidas por la enfermedad. Lo importante aquí es



tenerlo en cuenta, y debería considerarse siempre ante cualquier situación en que pudieran afectarse los espermatozoides o la función testicular.

### **Cirugía con criterio de preservación**

Todas las cirugías oncológicas con fin de preservación deben discutirse con el oncólogo, ponderando las tasas de éxito de la cirugía y de recurrencia de la patología de base.

### **Criopreservación de tejido ovárico**

Técnica de primera opción en pacientes prepúberes y para aquellas mujeres que no pueden retrasar el tratamiento oncológico con el fin de someterse a estimulación ovárica y recuperación de ovocitos. Es considerada, aún, una técnica experimental pero diversos autores, como **DONNEZ** y cols., **SALAMA** o los expertos de la ISFP, ESHRE y ASRM, consideran que existe suficiente evidencia para reconsiderar esta designación en el futuro.

La corteza es la estructura funcionante del ovario, por lo que con este procedimiento gran cantidad de ovocitos inmaduros pueden ser criopreservados *in situ* sin someterse a una estimulación ovárica.

La criopreservación de tejido ovárico consiste en: 1) obtener quirúrgicamente el tejido ovárico, tomando múltiples biopsias de ovario, o a través de cortes (*slices*) parciales de corteza ovárica o de una ooforectomía, luego 2) preservar tejido con congelamiento lento o por vitrificación, para finalmente, en el momento deseado, 3) realizar el trasplante de este. El lugar del trasplante en el cuerpo del paciente puede ser ortotópico o heterotópico. El trasplante ortotópico sobre la médula contralateral permite la consecución de un embarazo de forma natural y

como alternativa siempre quedará la posibilidad de una fecundación *in vitro* (FIV). Además, otra ventaja es que la paciente puede recuperar su función ovárica, generalmente, entre 90 a 240 días después del trasplante y dura 7 años. Desde que en 2004 **DONNEZ** y cols. informaron el primer embarazo y nacimiento exitoso de trasplante de corteza ovárica criopreservada, se han reportado a la fecha un total de 87 nacimientos en 69 mujeres, de un total de 318 mujeres que realizaron 360 procedimientos de trasplante de tejido ovárico criopreservado a nivel mundial. Se ha establecido que la posibilidad de un nacimiento vivo después del injerto del tejido ovárico es de aproximadamente entre un 20 y 30 %.

Respecto al trasplante heterotópico, no está claro cuál es el mejor lugar para reimplantar el tejido. Aún deben determinarse parámetros de seguridad y eficacia.

Con respecto a la seguridad, los tumores se clasifican según la probabilidad de reintroducir células malignas en su trasplante en alto, moderado y bajo riesgo. Están descritos tumores considerados de alto riesgo de reimplante como leucemia, neuroblastoma, cáncer de mama avanzado (IV), Burkitt, portadores BRCA, donde estaría contraindicado esta opción.

### **Maduración *in vitro* de ovocitos (IVM)**

Esta técnica consiste en la extracción de los complejos cúmulo-ovocitos de pequeños folículos antrales, con un tamaño menor a 12 mm, y su cultivo en un medio apropiado hasta su maduración mediante la exposición a hialuronidasas y por la denudación manual del ovocito. Una vez maduros los ovocitos se podrán fertilizar por inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) o congelarse para su posterior utilización. Son los ovocitos

en profase I los que pueden ser madurados *in vitro*; pasarán a metafase I, después a metafase II.

Una ventaja de la IVM es que los ovocitos se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual, tanto en la fase folicular como luteínica, ya que no precisan estimulación ovárica o sólo un protocolo muy leve. La IVM continúa considerándose una técnica experimental. En los últimos años, la tasa de niños nacidos vivos a partir de ovocitos madurados mediante IVM se ha incrementado, pero sigue siendo baja y más aún en pacientes con cáncer. Las tasas de implantación de ovocitos madurados son menores que si el embrión transferido deriva de un ovocito fresco, por lo que se recomienda maximizar el número de ovocitos a congelar.

Los ovocitos así obtenidos pueden ser la alternativa óptima en pacientes con carcinoma *in situ* ovárico o con alto riesgo de reinserción de células malignas a la cavidad peritoneal, por ejemplo, en pacientes con leucemia. Sin embargo, hasta el momento, en la literatura no se ha establecido la seguridad de la IVM.

El uso de análogos de GnRH como quimioprevención es discutido y aún se encuentra bajo estudio y debate su uso. La literatura muestra datos no concluyentes ya que existe evidencia contradictoria. Cuando los métodos de PF como la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico no son factibles, y en el caso de mujeres jóvenes con cáncer de mama, se puede ofrecer análogos de GnRH a las pacientes con el objetivo de reducir la probabilidad de insuficiencia ovárica inducida por la QT. Sin embargo, los análogos de GnRH no se deben usar en lugar de los métodos antes mencionados de PF.

Con respecto a los agentes antiapoptóticos, como la esfingosina 6 fosfato, los inhibidores activación folicular (AS 101) o factores de

crecimiento de colonias, se encuentran bajo estudios experimentales y aún falta demostrar su valor.

## Conclusiones

La infertilidad es la imposibilidad de conseguir el embarazo luego de un año de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y afecta al 15 % de las parejas en edad reproductiva.

En cuanto a las causas involucradas, el 50 % son de origen femenino, el 30 % corresponde sólo al factor masculino y el 20 % de los casos son por causas compartidas.

La edad de la mujer es el principal factor pronóstico independiente para lograr el embarazo. La edad materna avanzada, con baja reserva ovárica, constituye hoy la principal indicación para realizar un tratamiento de reproducción asistida.

El estudio de la pareja debería iniciarse luego de al menos doce meses de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y no lograr el embarazo. Existen situaciones particulares en las cuales debería comenzar de manera precoz, luego de seis meses de no conseguir el embarazo (edad > 35 años, condición preexistente, factor masculino alterado).

Corresponde iniciarse de manera simultánea en ambos miembros de la pareja. Debe realizarse de manera práctica, expeditiva y costo-efectiva.

Debe incluir anamnesis, examen físico, perfil hormonal, HSG, cultivo de flujo, ecografía ginecológica transvaginal y espermograma.

Las técnicas de baja complejidad son aquellas que requieren baja dificultad técnica y logística. Se diferencian porque intentan lograr la fecundación del óvulo dentro del cuerpo de la mujer.

Las técnicas de alta complejidad son todas aquellas que incluyan los procesos *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de lograr un embarazo. Estos son la fecundación *in vitro* (FIV), la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), la transferencia embrionaria, la criopreservación de gametas y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y la maternidad subrogada.

La donación de gametos se refiere a la donación de óvulos y de espermatozoides.

Diferir la maternidad es una situación sociocultural que amenaza con agravarse en los próximos años. Más allá de las recomendaciones que puedan hacerse para intentar frenar esta tendencia, la posibilidad de vitrificar ovocitos para postergar la búsqueda de un embarazo constituye una nueva herramienta para intentar «frenar el reloj biológico».

El especialista debe reconocer a la edad como factor de riesgo independiente sobre la pérdida de la fertilidad; realizar un asesoramiento clínico temprano y actuar de manera preventiva en la práctica ginecológica.

Pacientes que enfrentan tratamientos que probablemente afecten la función reproductiva merecen un asesoramiento inmediato con respecto a sus opciones para la preservación de la fertilidad y una rápida derivación.

La criopreservación de embriones, ovocitos y espermatozoides siguen siendo las principales modalidades establecidas para la preservación de la fertilidad.

## Bibliografía

- (1) PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-50. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>>
- (2) LANCUBA S. *Tratado de reproducción humana*. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. 1a ed. CABA: Ascune; 2020.
- (3) RED LATINOAMERICANA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. *Manual de procedimientos clínicos en Reproducción Asistida*. Caracas: ATEPROCA; 2015.
- (4) SCHLEGEL PN, SIGMAN M, COLLURA B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*. 2021;205(1):36-43. <<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001521>>
- (5) SCHLEGEL PN, SIGMAN M, COLLURA B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021;205(1):44-51. <<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001520>>
- (6) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE AND PRACTICE COMMITTEE. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-634. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>>
- (7) RAMÍREZ MORAN AF, CALA BAYEUX A, FAJARDO IGLESIA D, GRAVE DE PERALTA RS. Factores causales de infertilidad. *Rev Inf Cient*. 2019;98(2):283-293. <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000200283](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283)>
- (8) KOPELMAN S (dir.). Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR. Enfoque inicial de la pareja infértil. <[http://samer.org.ar/pdf/normativas/enfoque\\_pareja\\_infertil.pdf](http://samer.org.ar/pdf/normativas/enfoque_pareja_infertil.pdf)>
- (9) INFERTILITY WORKUP FOR THE WOMEN'S HEALTH SPECIALIST. ACOG Committee Opinion. Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):e377-e384. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003271>>
- (10) KATAGIRI Y, TAMAKI Y. Genetic counseling prior to assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*. 2021;20:133-143. <<https://doi.org/10.1002%2Frm2.12361>>
- (11) CAPALBO A, FABIANI M, CAROSELLI S, POLI M, GIRARDI L, PATASSINI C, FAVERO F, CIMADOMO D, VAIARELLI A, SIMON C, RIENZI LF, UBALDI FM. Clinical validity and utility of preconception expanded carrier screening for the management of reproductive genetic risk in IVF and general population. *Hum Reprod*. 2021;36(7):2050-2061. <<https://doi.org/10.1093/humrep/deab087>>

- (12) ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON GD, DYER S, RACOWSK C, MOUZON J, SOKOL R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-1801. <<https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>>
- (13) OMBELET W, VANDEPUT H, VAN DE PUTTE G, COX A, JANSSEN M, JACOBS P, BOSMANS E, STEENO O, KRUGER T. Intrauterine Insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1458-1463. <<https://doi.org/10.1093/humrep/12.7.1458>>
- (14) KHALIL MR, RASMUSSEN PE, ERB K, LAURSEN SB, REX S, WESTERGAARD LG. Homologous Intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors base on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(1):74-81. <<https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.800115.x>>
- (15) SÁNCHEZ I, AMORÓS D, LUCCO F, GONZÁLEZ S, BALLESTEROS A, PELLICER A. Inseminación Artificial Conyugal. En: Remohí, Bellver, Matorras, Ballesteros, Pellicer. *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana*. 4ta Edición. 2011. Editorial Médica Panamericana.
- (16) SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA. Guías para la reproducción asistida de alta complejidad, 2006.
- (17) SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA. Guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad, 2006.
- (18) RED LATINOAMERICANA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. Formularios de educación y consentimiento en procedimientos de reproducción asistida. Septiembre 2001, pp. 7-19-29.
- (19) AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM): Normas.
- (20) SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (SART): Normas.
- (21) QUIAO J, LI R. Fertility preservation: challenges and opportunities. *Lancet.* 2014;384(9950):1246-1247. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61749-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61749-9)>
- (22) BALDWIN K, CULLEY L, HUDSON N, MITCHELL H. Running out of time: exploring women's motivations for social egg freezing. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019;40(2):166-173. <<https://doi.org/10.1080/0167482x.2018.1460352>>
- (23) ETHICS COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(6):1022-1028. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.027>>
- (24) PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a

committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-1033.  
<<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>>

(25) MEIROW D, NUGENT D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):535-543.  
<<https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.535>>

(26) AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). 2018 ASCO Guideline Update: Fertility Preservation in Patients With Cancer. <<https://www.ajmc.com/view/2018-asco-guideline-update-fertility-preservation-in-patients-with-cancer>>





# Neuroendocrinología y programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (SOP)

**GLADYS ISABEL FERNÁNDEZ**

SECCIÓN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y CLIMATERIO

DIVISIÓN GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN»

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

## Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrina más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. No sólo se asocia con infertilidad sino también con consecuencias cardiovasculares y metabólicas a largo plazo. En su patogénesis intervienen factores genéticos como también factores ambientales, ya sea intrauterinos o postnatales, que provocando modificaciones epigenéticas colaboran con el desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento dos factores adversos del medio ambiente intrauterino se han vinculado con el origen de esta patología: el hiperandrogenismo gestacional y la exposición a elevados niveles de hormona antimülleriana intraútero. En este capítulo se desarrollan los mecanismos que vinculan estos dos factores adversos con el desarrollo de este síndrome.

## Palabras clave

Neuroendocrinología; hiperandrogenismo gestacional; programación fetal.

## Desarrollo

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva y es la principal causa de infertilidad secundaria a anovulación. Esta patología se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas (diabetes gestacional, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus), apnea obstructiva del sueño, como también aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. Se ha documentado una calidad de vida alterada en las mujeres con diagnóstico de SOP con mayor prevalencia de síntomas depresivos y de ansiedad comparado con la población general.

Según las recomendaciones de las guías Internacionales publicadas en el año 2018, el SOP se define por la presencia de al menos dos de los siguientes tres elementos:<sup>(1)</sup>

- oligo/anovulación crónica
- hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- ovarios de aspecto poliquístico por ecografía

Siempre se debe recordar que esta patología es un diagnóstico de exclusión de otras causas de oligo/anovulación (como el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia, etc) y de hiperandrogenismo (como por ejemplo la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío) (ver **FIGURA 1**).

Este criterio diagnóstico da origen a los cuatro fenotipos existentes de este síndrome:

- **Fenotipo A:** oligo/anovulación + hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + ovarios de aspecto poliquístico (también llamado SOP NIH completo)

- **Fenotipo B:** oligo/anovulación + hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (o SOP NIH incompleto)
- **Fenotipo C:** hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + ovarios de aspecto poliquístico (o SOP ovulatorio)
- **Fenotipo D:** oligo/anovulación + ovarios de aspecto poliquístico (también conocido como SOP leve o normo-androgénico)

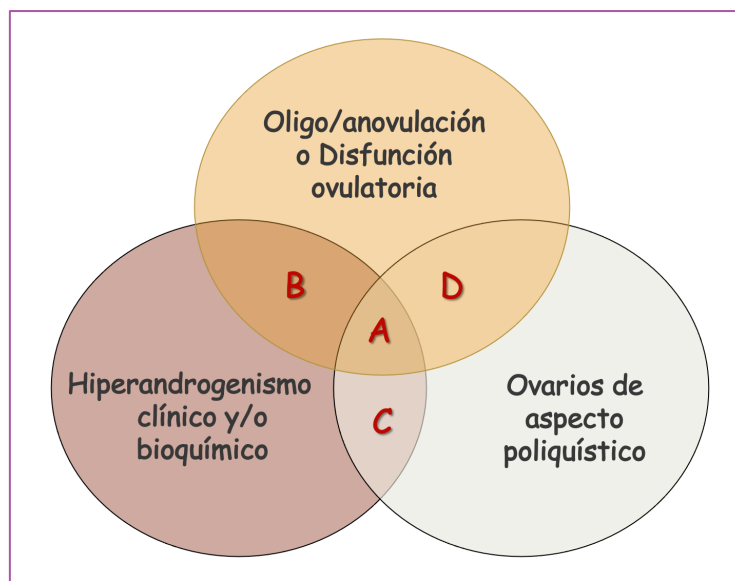


FIGURA 1. ELEMENTOS PARA DIAGNÓSTICO DEL SOP

El SOP es una patología fuertemente familiar y altamente heredable, donde aproximadamente el 60-70 % de las hijas de madres afectadas con esta enfermedad manifiestan la enfermedad durante la adolescencia o la adultez.

Si bien se han identificado numerosos genes cuyas mutaciones se asocian con el desarrollo de esta entidad, las alteraciones genéticas identificadas por estudios del genoma humano representan menos del 10 % de la heredabilidad de esta patología.

Hoy se conoce que se trata de una enfermedad multifactorial donde interaccionan factores genéticos y factores ambientales (intrauterinos y extrauterinos) para su desarrollo.<sup>(2-3)</sup>

En los últimos años se ha demostrado que el desarrollo del SOP está íntimamente ligado a componentes ambientales que provocan modificaciones epigenéticas. De esta manera, cambios ambientales a lo largo de la vida, ya sean intrauterinos o después del nacimiento hasta la edad adulta (dieta, obesidad, tóxicos ambientales, etc), modifican la expresión genética y originan la diversidad de fenotipos observados de esta enfermedad<sup>(4-6)</sup> (ver FIGURA 2).

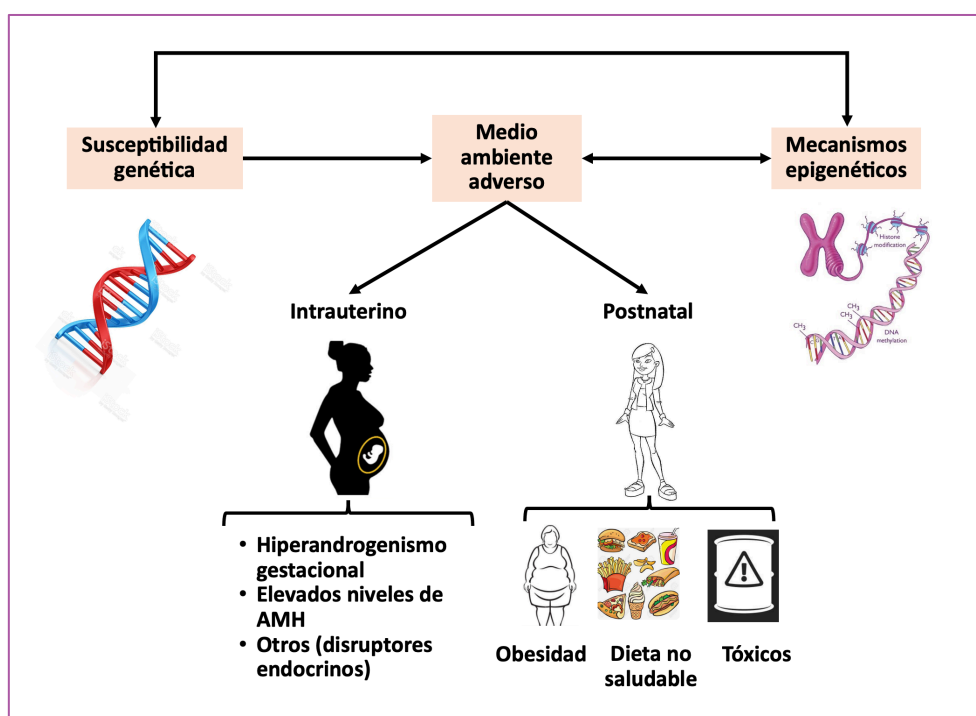


FIGURA 2. CONTRIBUCIÓN HIPOTÉTICA DE LOS FACTORES AMBIENTALES, EPIGENÉTICOS Y GENÉTICOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SOP

La epigenética, definida como la herencia de información independiente de la secuencia de DNA, se considera el mecanismo más importante por el cual el medio ambiente podría afectar la salud de la descendencia. La

epigenética modula la expresión genética sin alterar la secuencia del DNA, produciendo modificaciones químicas que alteran la expresión de los genes (sobre-expresión o silenciamiento). Esto se logra a través de tres mecanismos moleculares bien identificados, como la metilación del DNA, la modificación de las histonas o la presencia de microRNA no codificantes.<sup>(7)</sup>

Las modificaciones epigenéticas generadas por el ambiente programan el desarrollo fetal y son heredables en la mitosis y en la meiosis, en consecuencia, pueden transmitirse transgeneracionalmente con la ventaja de que pueden ser reversibles. Esto abre un campo de estudio y de manejo clínico muy interesante desde la perspectiva de la posible modulación de los factores ambientales que se relacionan con el desarrollo del SOP.<sup>(7)</sup>

Durante el embarazo, dos factores ambientales intrauterinos han sido identificados con capacidad de inducir cambios epigenéticos en la descendencia que afectan la programación fetal con desarrollo de este síndrome en la adolescencia o en la adultez. Ellos son el hiperandrogenismo gestacional y la exposición prenatal a niveles altos de hormona antimülleriana (AMH).<sup>(8)</sup>

## Hiperandrogenismo gestacional

En condiciones normales, el aumento de los niveles de testosterona durante el embarazo no afecta al desarrollo del feto. Esto es debido al aumento de la globulina transportadora de esteroides sexuales o SHBG, secundario al hiperestrogenismo, y a la actividad aromatasa placentaria que convierte la testosterona (To) a estradiol (E2). Sin embargo, ante situaciones de excesiva producción de andrógenos que superan estas

defensas fisiológicas, se produce hiperandrogenismo gestacional que puede afectar la programación fetal con desarrollo de SOP.<sup>(9)</sup>

En diversos modelos animales la exposición prenatal a exceso de andrógenos provocó disfunciones reproductivas y metabólicas similares al SOP en la descendencia.<sup>(9-11)</sup> Se han descrito:

**1. Alteraciones reproductivas:** con modificaciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal que condujo al desarrollo del SOP por

- Descender el feedback esteroideo
- Aumentar la secreción de hormona luteinizante (LH) y la sensibilidad hipofisaria al decapeptido hipotalámico liberador de gonadotrofinas (GnRH)
- Aumentar el reclutamiento folicular con desarrollo de ovarios multifoliculares y aumento de los niveles de AMH
- Aumentar el volumen ovárico
- Aumentar los niveles de To
- Provocar anovulación y descenso de la fertilidad

**2. Alteraciones cardiometabólicas:** en monas Rhesus expuestas a exceso de andrógeno gestacional se observó un aumento de la adiposidad visceral, insulinoresistencia, desarrollo de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa e incluso resultados adversos cardiovasculares en la vida adulta.

**3. Alteraciones cerebrales y de la conducta:** conducta masculina, mayor agresión, dominancia, rango, y hasta desórdenes autistas.

La mejor evidencia de la participación del hiperandrogenismo gestacional como participante del desarrollo del SOP en humanos está dada por el hallazgo de:

- concentración de To en el líquido amniótico en la mitad de la gestación de mujeres embarazadas de niñas SOP significativamente mayor *versus* mujeres embarazadas de hijas no SOP;
- niveles significativamente mayores de To en la sangre de cordón de niñas SOP comparadas con niñas no SOP;
- incrementada distancia anogenital en hijas de mujeres SOP comparadas con hijas de mujeres controles (medida que incrementa paralelamente con la mayor exposición prenatal a To);<sup>(12)</sup>
- descendida relación longitud del 2º versus 4º dedo de la mano en mujeres SOP comparadas con mujeres no SOP (se sabe que los hombres tienen el dedo anular más largo que el dedo índice como consecuencia de la exposición de To intraútero).<sup>(13)</sup>

Existe fuerte sospecha del origen neuroendocrino del SOP, de modo que el hiperandrogenismo gestacional actuando sobre sus receptores cerebrales induciría el desarrollo de esta enfermedad.<sup>(4,14)</sup>

Los andrógenos median su acción vía receptores de andrógenos (RA) que se hallan en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) como también en otros sitios (hígado y adipocito). El aumento de la actividad del RA a nivel hipotalámico, ovárico, muscular y adiposo parece ser fundamental para el desarrollo del SOP. Sin embargo, recientemente se reveló que un mecanismo extraovárico sustenta el desarrollo de la enfermedad. Cuando se produjo el silenciamiento alternativamente de las acciones del RA en el

cerebro o en el ovario de ratas expuestas prenatalmente a andrógenos, sólo las hembras con pérdida de la función del RA en el cerebro fueron protegidas de la mayoría de los rasgos metabólicos y reproductivos del SOP<sup>(14)</sup> (ver FIGURA 3).

Estos hallazgos apuntan al cerebro como el principal sitio de origen en la patogénesis del SOP y apoyan firmemente los mecanismos moleculares impulsados por los andrógenos a nivel neuroendocrino para el desarrollo de esta enfermedad.

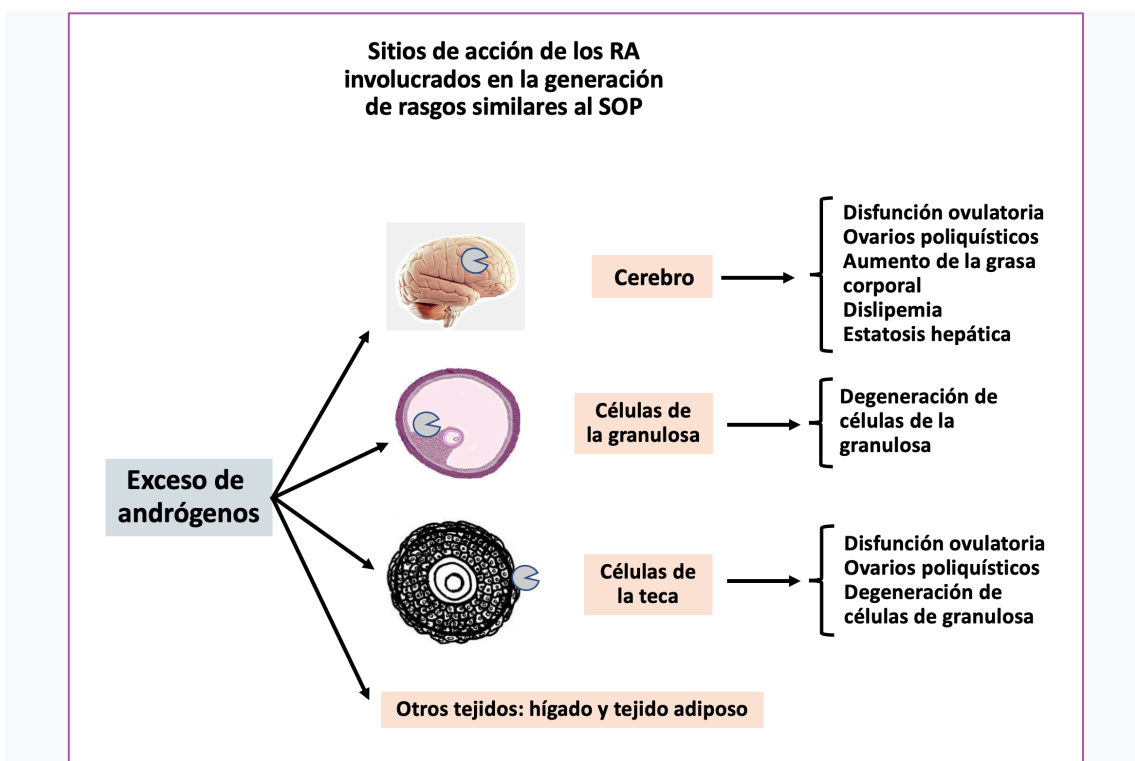


FIGURA 3. MODELO ESQUEMÁTICO QUE DEFINE LOS SITIOS DE ACCIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENO (RA) QUE SE HAN IMPLICADO EN LA PATOGENIA DE DIFERENTES RASGOS DEL SOP. HACIENDO ÉNFASIS EN EL ORIGEN NEUROENDOCRINO DE LA PATOLOGÍA, LA SEÑALIZACIÓN DEL RA EN EL CEREBRO ES NECESARIA PARA EL DESARROLLO DE LA MAYORÍA DE LOS RASGOS DEL SOP, MIENTRAS QUE LAS ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS EN EL OVARIO JUEGAN UN ROL MENOS IMPORTANTE

En condiciones normales las neuronas GnRH regulan la actividad del eje HHG; sin embargo, estas neuronas no expresan receptores de estrógenos



(RE), de progesterona (RP) ni de andrógenos (RA). También es ampliamente conocido que las mujeres con SOP requieren concentraciones más altas de E2 y de progesterona exógena para disminuir la liberación pulsátil de hormona luteinizante (LH). Esto pone en evidencia diferencias en el mecanismo de retroalimentación entre las gónadas y los circuitos cerebrales que regulan el eje HHG entre mujeres con SOP y mujeres normales.

Dos poblaciones neuronales del núcleo arcuato han sido implicadas en la alteración del GnRH en el SOP: las neuronas que expresan kisspeptina/neurokinina B y dinorfina (KNDy) y las neuronas gabaérgicas.<sup>(4,14-15)</sup>

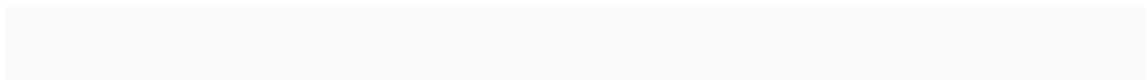
Las neuronas KNDy son responsables de la generación de los pulsos de GnRH y expresan RE, RP y RA, por lo que están implicadas en la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales a las neuronas GnRH. Ovejas tratadas prenatalmente con To revelaron un aumento en el número y en la actividad de las neuronas KNDy con un aumento en la inervación de las neuronas KNDy a las neuronas GnRH. No hay duda de que la señalización KNDy está implicada en la hiperactividad GnRH/LH del SOP ya que el tratamiento con antagonistas de receptores de neurokinina B reduce la frecuencia de pulsos de LH, los niveles séricos de LH y los niveles de To en las mujeres con esta patología.

Si bien el GABA es clásicamente conocido por ser un neurotransmisor inhibitorio, hoy se sabe que tiene un efecto predominante excitatorio sobre las neuronas GnRH adultas. Tal es así que se han documentado niveles elevados de GABA en líquido cefalorraquídeo de ratas hembras que desarrollan esta patología y, a su vez, los medicamentos que aumentan el tono gabaérgico en el sistema nervioso central (como el valproato de sodio) se asocian con el desarrollo de SOP. La exposición prenatal a

andrógenos en ratas y en ovejas provocó un aumento en la señalización gabaérgica del núcleo arcuato a las neuronas GnRH, lo que condujo a una hiperactividad GnRH/LH con el consiguiente desarrollo de SOP.<sup>(16)</sup>

El aumento de la actividad gabaérgica en las neuronas GnRH se correlaciona con una marcada reducción de la expresión de los RP, lo que conduce a pérdida de la sensibilidad hipotalámica a la progesterona (P). Esto involucraría a las neuronas GABA en la mediación de una retroalimentación negativa alterada a la P observada en las mujeres SOP.

La exposición a un exceso de andrógenos intrauterinos no sólo provoca el desarrollo de SOP en el feto expuesto, sino que también se ha documentado un efecto transgeneracional. Como el feto F1 y las células germinales F2 están expuestas al entorno intrauterino adverso inicial que ocurrió en la generación F0, la generación F3 es la primera generación en estar libre de esa exposición. Por lo tanto, la herencia transgeneracional se refiere sólo en los casos en que los fenotipos de interés persisten en la generación F3<sup>(17)</sup> (ver FIGURA 4).



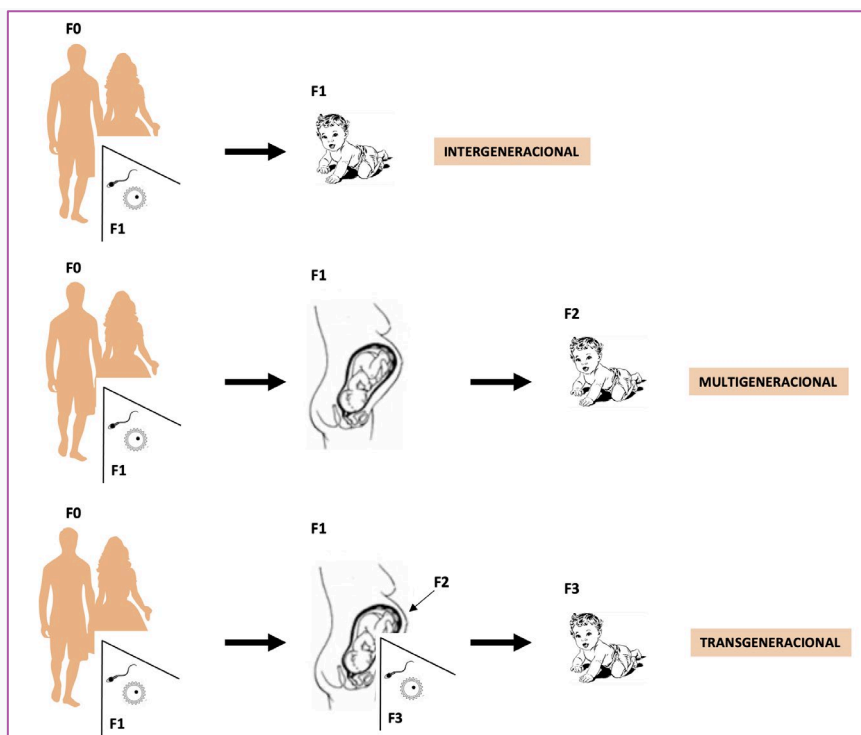


FIGURA 4. MODELO DE TRANSMISIÓN GENERACIONAL. F0 SE REFIERE A LA PRIMERA GENERACIÓN EXPUESTA, F1 AL FETO EXPUESTO INTRAÚTERO, F2 A LAS CÉLULAS GERMINALES DE ESE FETO Y F3 A LA PRIMERA GENERACIÓN LIBRE DE LA EXPOSICIÓN INICIAL (EFECTO TRANSGENERACIONAL)

RISAL y cols.<sup>(18)</sup> describieron la presencia de rasgos reproductivos y metabólicos del SOP en la descendencia F1 a F3 de ratas F0 a las que se les administró dihidrotestosterona (DHT) durante la gestación tardía. La administración de DHT en ratas preñadas F0 provocó en la descendencia F1 a F3 (tanto obesas como no obesas) un aumento de la distancia anogenital, ciclos estrales irregulares y una disfunción metabólica (insulinorresistencia, aumento del peso corporal, aumento de la masa grasa, del tamaño de los adipocitos y de los niveles de triglicéridos). El análisis de ovocitos de metafase II de la generación F3 reveló una expresión diferencial de gran número de genes, que intervienen en la reparación del DNA, los procesos reproductivos, la homeostasis de la glucosa y las vías de señalización de las hormonas esteroides. Dentro de esos genes expresados diferencialmente se observó que, al igual que en la

sangre de hijas de mujeres SOP comparadas con hijas de mujeres control, había una expresión de genes TIAL1 y FABP5 aumentada y un descenso de la expresión de genes RNF141 y INIP. Estos hallazgos implican un mecanismo epigenético de transmisión transgeneracional por el cual los altos niveles de andrógeno intraútero (F0) conducen al desarrollo del SOP en la descendencia no expuesta (F3).

## Exposición prenatal a niveles elevados de AMH

Del mismo modo en que el hiperandrogenismo gestacional participa en el desarrollo del SOP, se ha reportado que los niveles prenatales elevados de AMH reprograman al feto e inducen el desarrollo del SOP en la adultez.

Se ha publicado que:

1. Los niveles de AMH en mujeres embarazadas con SOP son significativamente mayores que en las mujeres control (principalmente en el segundo trimestre del embarazo), como también en sus fetos.<sup>(19)</sup>
2. La administración prenatal de altas dosis de AMH a ratas preñadas (ratas PAMH) indujo una hiperactivación de neuronas GnRH a la descendencia con el desarrollo de un fenotipo neuroendocrino SOP durante la adultez.<sup>(20)</sup>
3. El tratamiento con antagonistas del GnRH de los ratones adultos tratados prenatalmente con AMH, revirtió su fenotipo neuroendócrino SOP.<sup>(20)</sup>

En modelos de ratas PAMH, el tratamiento prenatal con AMH provocó:

- Aumento de los niveles de To con elevación de la secreción y de la pulsatilidad de LH lo que fue prevenido con el tratamiento concomitante con antagonistas de GnRH, indicando un efecto central de la AMH.
- Alteración en la función placentaria al inhibir la actividad enzimática CYP19A1 o aromatasa, afectando la conversión de To a E2.
- Aumento significativo del número de aposiciones de neuronas GABA en íntimo contacto con las neuronas GnRH de las hembras descendientes de ratas PAMH comparadas con la descendencia de ratas tratadas con vehículo (control).

Las ratas hembra descendientes de ratas PAMH durante la adultez fueron oligoanovuladoras e hiperandrogénicas comparadas con las descendientes control y presentaron alteraciones neuroendocrinas típicas del SOP. Estos hallazgos demuestran que la administración prenatal de altas dosis de AMH tiene un efecto central en la programación de la descendencia, originando hiperandrogenismo gestacional con consiguiente desarrollo del fenotipo SOP.

También se ha demostrado el efecto transgeneracional en el desarrollo del SOP en ratas expuestas prenatalmente a AMH.<sup>(21)</sup>

Los niveles prenatales altos de AMH provocaron en la generación F3 una hipometilación del DNA de genes que intervienen en procesos neuroendocrinos, reproductivos y metabólicos con el desarrollo del fenotipo SOP.

Finalmente, se evidenció que el tratamiento de la descendencia femenina PAMH F3 con un agente farmacológico metilante (SAM, que se encuentra de forma ubicua en todas las células vivas y funciona como el principal donante de metilo para todas las reacciones de transmetilación y, por lo tanto, puede utilizarse para promover la metilación de tejidos hipometilados) rescata las alteraciones neuroendocrinas y metabólicas del SOP, pudiendo ofrecer una nueva alternativa para terapias epigenéticas de la enfermedad. Esta es la primera evidencia directa del posible efecto terapéutico de un agente natural causante de metilación de diversos genes (SAM) en un modelo preclínico de SOP.

## Consideraciones finales

El SOP es una entidad de presentación frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Se trata de una enfermedad multifactorial con indudable participación genética. Sin embargo, factores ambientales, ya sean intrauterinos o postnatales, pueden inducir cambios epigenéticos que alteran la programación del desarrollo originando los diferentes fenotipos del SOP.

Se postula un origen neuroendocrino en la génesis de esta patología, donde el hiperandrogenismo gestacional y las concentraciones elevadas de AMH prenatal tienen un rol fundamental. Ambas situaciones, actuando epigenéticamente, provocan hiperactividad de la neurona GnRH con el consiguiente desarrollo del SOP no sólo en el feto expuesto, sino también en las futuras generaciones no expuestas.

## Bibliografía

- (1) TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, PILTONEN T, NORMAN RJ. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. <<https://doi.org/10.1093%2Fhumrep%2Fdey256>>
- (2) ROSENFELD RL, EHRMANN DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. <<https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>>
- (3) ESCOBAR-MORREALE HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-284. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>>
- (4) STENER-VICTORIN E, PADMANABHAN V, WALTERS KA, CAMPBELL RE, BENRICK A, GIACOBINI P, DUMESIC DA, H ABBOTT DH. Animal models to understand the etiology and pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2020;41(4):1-39. <<https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>>
- (5) CONCHA FC, SIR PETERMANN T, RECABARREN SE, PÉREZ FB. Epigenética del síndrome de ovaio poliúístico. *Rev Med Chile.* 2017;145(7):907-915. <<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907>>
- (6) EIRAS MC, PINHEIRO DP, ROMCY KAM, FERRIANI RA, REIS RMD, FURTADO CLM. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci.* 2022;29(3):680-694. <<https://doi.org/10.1007/s43032-021-00516-3>>
- (7) PERAL-SANCHEZ I, HOJEIJ B, OJEDA DA, STEEGERS-THEUNISSEN RPM, WILLAIME-MORAWEK S. Epigenetics in the uterine environment: How maternal diet and ART may influence the epigenome in the offspring with long-term health consequences. *Genes* 2021;13(1):31. <<https://doi.org/10.3390/genes13010031>>
- (8) STENER-VICTORIN E, DENG Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome—challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(9):521-533. <<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>>
- (9) HAKIM C, PADMANABHAN V, VYAS AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology.* 2017;158(2):199-212. <<https://doi.org/10.1210/en.2016-1801>>
- (10) TONELLOTO DOS SANTOS J, ESCARIAO DA NÓBREGA J, SERRANO MUJICA LK, DOS SANTOS AMARAL C, AMADORI MACHADO F, MANTA MW, MEDIANEIRA RIZZETTI T, ZANELLA R, FIGHERA R, QUITES ANTONIAZZI A, DIAS GONÇALVES PB, VASCONCELLOS COMIM F. Prenatal Androgenization of Ewes as a Model of Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome.

- Endocrinology*. 2018;159(12):4056-4064. <<https://doi.org/10.1210/en.2018-00781>>
- (11) KELLEY AS, PUTTABYATAPPA M, CIARELLI JN, ZENG L, SMITH YR, LIEBERMAN R, PENNATHUR S, PADMANABHAN V. Prenatal Testosterone Excess Disrupts Placental Function in a Sheep Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2663-2672. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00386>>
- (12) BARRETT ES, HOEGER KM, SATHYANARAYANA S, ABBOTT DH, REDMON JB, NGUYEN RHN, SWAN SH. Anogenital distance in newborn daughters of women with Polycystic Ovary Syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):307-314. <<https://doi.org/10.1017/s2040174417001118>>
- (13) DEEPIKA V, PREETHY P. Evaluation of Body Fat Composition and Digit Ratio (2D:4D) in Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Curr Health Sci*. 2021;47(3):433-437. <<https://doi.org/10.12865/chsj.47.03.15>>
- (14) WALTERS KA, GILCHRIST RB, LEDGER WL, TEEDE HJ, HANDELSMAN DJ, CAMPBELL RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(12):841-852. <<https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005>>
- (15) RUDDENKLAU A, CAMPBELL RE. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(10):2230-2242. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00428>>
- (16) PORTER DT, MOORE AM, COBERN JA, PADMANABHAN V, GOODMAN RL, COOLEN LM, LEHMAN MN. Prenatal Testosterone Exposure Alters GABAergic Synaptic Inputs to GnRH and KNDy Neurons in a Sheep Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2529-2542. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00137>>
- (17) SCORZA P, DUARTE CS, HIPWELL AE, POSNER J, ORTIN A, CANINO G, CATHERINE MONK C, ON BEHALF OF PROGRAM COLLABORATORS FOR ENVIRONMENTAL INFLUENCES ON CHILD HEALTH OUTCOMES. Research Review: Intergenerational transmission of disadvantage: epigenetics and parents' childhoods as the first exposure. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):119-132. <<https://doi.org/10.1111/jcpp.12877>>
- (18) RISAL S, PEI Y, LU H, MANTI M, FORNES R, HAN-PIN PUI, ZHAO Z, MASSART J, OHLSSON C, LINDGREN E, CRISOSTO N, MALIQUEO M, ECHIBURÚ B, LADRÓN DE GUEVARA A, SIR-PETERMANN T, LARSSON H, ROSENQVIST MA, CESTA CE, BENRICK A, DENG Q, STENER-VICTORIN E. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019;25(12):1894-1904. <<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0666-1>>



- (19) DETTI L, CHRISTIANSEN ME, FRANCILLON L, IKUWEZUNMA G, DIAMOND MP, MARI G, TOBIASZ AM. Serum Anti-Müllerian hormone (AMH) in mothers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their term fetuses. *Syst Biol Reprod Med*. 2019;65(2):147-154. <<https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1537385>>
- (20) TATA B, EL HOUDA MIMOUNI N, BARBOTIN AL, MALONE SA, LOYENS A, PIGNY P, DEWAILLY D, CATTEAU-JONARD S, SUNDSTRÖM-POROMAA I, PILTONEN TT, DAL BELLO F, MEDANA C, PREVOT V, CLASADONTE J, GIACOBINI P. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. <<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>>
- (21) EL HOUDA MIMOUNI N, PAIVA I, BARBOTIN AL, TIMZOURA FE, PLASSARD D, LE GRAS S, TERNIER G, PIGNY P, CATTEAU-JONARD S, SIMON V, PREVOT V, BOUTILLIER AL, GIACOBINI P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab*. 2021;33(3):513-530. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.004>>



# Transición a la menopausia

## Ponderación de sintomatología habitualmente no estimada

**SUSANA DELIA PILNIK**

SECCIÓN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

### Resumen

A pesar de que la evidencia es limitada, los médicos debemos abordar y preguntar sobre los cambios en la cognición, especialmente porque estos síntomas pueden interferir con el trabajo y sus relaciones durante la transición a la menopausia. Los estrógenos a nivel cerebral ejercen modulación sobre la serotonina, noradrenalina y el ácido gama aminobutírico (GABA), y esto se vincula con la sensación de bienestar, la preservación de la memoria y de la cognición. Los estrógenos parecerían ser capaces de mantener un sutil equilibrio entre las respuestas químicas del cerebro a factores intrínsecos como son los neurotransmisores y a factores extrínsecos como lo es por ejemplo el estrés. La transición menopáusica no se expresa solamente en cambios en la ciclicidad menstrual y/o síndrome vasomotor, sino en una serie de modificaciones en la esfera psicoafectiva en la que participan neurohormonas y neurotransmisores que generan sintomatología íntimamente vinculada con trastornos tímicos (humor), alteración de la conducta del sueño y trastornos depresivos. Todo lo expresado debe ser interpretado por el ginecólogo o el médico tratante a efectos de encontrar la terapia adecuada a cada situación.

## Palabras clave

Menopausia; transición; trastornos tímicos; cognición.

## Introducción

Las alteraciones del humor, sueño y cognición forman parte del síndrome climatérico; quizás no son de los síntomas más reconocidos, pero su presencia suele tener consecuencias negativas en la salud y comprometer seriamente la calidad de vida.

Pueden presentarse en forma aislada o conjunta, y a veces la presencia de uno de ellos desencadena los otros; por ejemplo, las alteraciones del sueño determinan trastornos en el humor y/o de cognición o viceversa.

Los médicos deberíamos incluir en el interrogatorio de la mujer climatérica preguntas específicas y puntuales acerca del sueño, el humor y la cognición, ya que ello nos permitiría su diagnóstico y manejo adecuado.

## Clínica

### Trastornos de cognición

Los trastornos de cognición representan aproximadamente el 60 % del motivo de consulta de las mujeres de mediana edad. La queja frecuente se refiere a tener problemas con la memoria y déficit de atención o de lenguaje durante la transición a la menopausia; sin embargo, pocos son los estudios realizados en este período del climaterio.

La razón de estos síntomas cognitivos no está del todo clara, aunque debemos recordar la necesidad de un metabolismo normal de la glucosa

para una mejor cognición. Siendo el estrógeno el que juega un papel clave en la regulación del metabolismo de la glucosa a nivel cerebral, su menor circulación en esta etapa se refleja en una reducción en la provisión y captación de glucosa a nivel cerebral, lo que podría explicar parcialmente los cambios observados en el desempeño cognitivo en la menopausia. A su vez, el metabolismo de la acetilcolina, un neurotransmisor crítico en los procesos de atención y memoria, es modulado por el estrógeno y también muestra cambios en este período.

El estudio SWAN, mediante pruebas de velocidad de procesamiento cognitivo evaluó durante cuatro años la memoria episódica verbal y la memoria de trabajo en las mujeres de mediana edad, encontrando una disminución temporal en la velocidad del procesamiento cognitivo y también en la memoria episódica verbal durante la perimenopausia, aunque se observó su recuperación luego en la posmenopausia.

Durante la transición menopáusica, el 62 % de una cohorte poblacional de 230 mujeres informaron problemas cognitivos subjetivos. Refirieron dificultad para recuperar palabras o números, olvidar el propósito de un comportamiento, perder el hilo de los pensamientos y pasar por alto las citas. Sin embargo, los estudios clínicos realizados en mujeres climatéricas mostraron un rendimiento sin alteraciones en las pruebas cognitivas, pero cuando se lo subdividió de acuerdo al status hormonal se vio que, las mujeres perimenopáusicas informaban más dificultades cognitivas subjetivas que las mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, lo que llevó a pensar en la existencia de una ventana crítica beneficiosa, quizás, para implementar la terapia hormonal.

Luego de analizar los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud y Desarrollo del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, realizada en 1.315 mujeres, estos sugieren que los procesos hormonales y

no solo las fluctuaciones de corto plazo durante la transición a la menopausia están asociados con la memoria verbal y probablemente su mecanismo involucra la función del receptor  $\beta$  estrogénico.

Los resultados de los diferentes estudios son controvertidos e incluso algunos autores han llegado a plantear la existencia de una percepción subjetiva de deterioro cognitivo durante la transición a la menopausia. Existe un debate sobre si el deterioro cognitivo está relacionado con la edad y que comienza en la mediana edad, y que quizás, estos cambios en la cognición sean parte normal del proceso de envejecimiento. Probablemente se deba a que la mayoría de los estudios han utilizado pruebas cognitivas clínicas destinadas a revelar problemas graves de cognición, por lo tanto, es posible que los efectos más sutiles no se hayan podido detectar.

Las dificultades cognitivas suelen ser asociadas o potenciadas con la presencia de síntomas vasomotores, trastornos del sueño y alteraciones anímicas; si bien el análisis del estudio SWAN no confirmó estas asociaciones. Otros estudios, sin embargo, han encontrado que los sofocos medidos objetivamente, la mayor ansiedad, los síntomas depresivos subclínicos y la depresión clínica se asocian de forma independiente con peor rendimiento cognitivo durante la transición menopáusica.

Si los síntomas interfieren con la capacidad para funcionar en la vida cotidiana, se debería considerar la derivación para una evaluación cognitiva apropiada, aunque recordemos que la demencia en la edad promedio de la transición menopáusica es poco prevalente.

A pesar de que la evidencia es limitada, los médicos debemos abordar y preguntar sobre estos cambios en la cognición, especialmente porque estos síntomas pueden interferir con el trabajo y sus relaciones durante la transición a la menopausia.

Hasta la fecha no existe ningún ensayo que respalde el uso de la terapia hormonal durante la transición menopáusica para mejorar las dificultades cognitivas subjetivas.

### **Alteraciones del humor**

Las alteraciones del estado anímico son otro motivo frecuente en la consulta de la paciente climatérica, la prevalencia de la depresión en esta etapa es entre el 34 y 40 %, dependiendo del estatus hormonal.

Las mujeres sufren más episodios de depresión y más recurrencias de cuadros depresivos en comparación con los hombres. La historia de algún episodio depresivo previo, el antecedente de depresión postparto o síndrome disfórico premenstrual favorecen una mayor predisposición a la depresión, especialmente durante la postmenopausia.

La presencia de síntomas vasomotores, las situaciones vitales negativas, el tabaquismo y el aumento de peso también se han asociado a síntomas depresivos, siendo difícil determinar si se trata de un trastorno primario o influenciado por otros factores.

Los estrógenos a nivel cerebral ejercen modulación sobre la serotonina, noradrenalina, y el ácido gama aminobutírico (GABA) y esto se vincula con la sensación de bienestar, la preservación de la memoria y de la cognición. Los estrógenos parecerían ser capaces de mantener un sutil equilibrio entre las respuestas químicas del cerebro a factores intrínsecos como son los neurotransmisores y a factores extrínsecos como lo es por ejemplo el estrés.

La progesterona también actúa a nivel del sistema nervioso central (SNC), a través de su metabolito, la allopregnenolona. Éste tiene la

capacidad de unirse al receptor GABA, que es clave en la regulación del estrés y del humor.

Se ha evaluado que ya desde la estrogenización prenatal (*programming fetal*) se induce la expresión de receptores estrogénicos tanto alfa como beta a nivel cerebral. Estos receptores se encuentran ampliamente expresados en el cerebro, y regulan en forma diferencial la actividad y activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) en la edad adulta.

La relación de los estrógenos y los receptores de glucocorticoides podrían dar una explicación a la mayor propensión a la depresión que se observa en las mujeres. El estrógeno, se sabe, es un potente estimulador de la secreción de corticosteroides en el organismo maduro.

Las mujeres posmenopáusicas expuestas a pruebas de laboratorio con estresores muestran una mayor respuesta en la activación del HPA comparada con los hombres. Diferentes investigaciones muestran que comparando con los hombres las mujeres triplican la respuesta al cortisol durante el envejecimiento.

El estudio Seattle Midlife Women's Health observó un aumento en los niveles de cortisol urinario nocturno durante la perimenopausia tardía con un descenso en la posmenopausia.

Altos niveles plasmáticos de cortisol se asocian a sofocos, depresión y síntomas de ansiedad, así como también con menor rendimiento cognitivo.

En la transición a la menopausia disminuyen y fluctúan la secreción estrogénica, esto ocurre en todas las mujeres con menopausia natural, sin embargo, los trastornos del estado anímico o depresión no los padecen todas las mujeres. Tratando de responder el porqué algunas mujeres en esta etapa son más susceptibles a padecer los trastornos del ánimo, analizaremos algunas de las teorías propuestas.

El receptor GABA es una pieza fundamental y necesaria para frenar la activación del eje HPA luego de la exposición al estrés; una de la hipótesis planteada es que algunas mujeres presentan una plasticidad insuficiente para regular la respuesta e inhibir la activación de dicho eje. Durante la transición a la menopausia las concentraciones tanto del estradiol y de la progesterona son fluctuantes, ejerciendo ambos modulación sobre el GABA, el cual desempeña un papel crítico para regular y limitar la activación del eje HPA luego de la exposición al estrés.

La desregulación del eje HPA debido a la deficiente plasticidad del receptor GABA podría explicar la mayor propensión a desarrollar alteraciones del estado de ánimo.

Otra de las teorías formula la hipótesis de que, durante el período de la transición a la menopausia, ciertos rasgos de personalidad favorecen mayor propensión a depresión o síntomas depresivos.

Los rasgos de personalidad son biológicamente determinados, estables e invariables a lo largo de la vida adulta, independientemente del género, raza y cultura. Existen cinco rasgos o factores principales, uno de ellos es el *neuroticismo* que está fuertemente relacionado con la ansiedad y síntomas depresivos. El estradiol participa de la modulación, síntesis, metabolismo y disponibilidad de la serotonina. La evidencia sugiere que hay una menor flexibilidad en la neurotransmisión serotoninérgica en aquellas personas con rasgo de neuroticismo, siendo quizás, ésta la clave para el desarrollo de dicha personalidad. La disminución de la secreción estrogénica en esta etapa puede explicar la mayor propensión a la depresión en estas mujeres.

Varios estudios han mostrado que la menarca temprana y la menopausia tardía, disminuyen el riesgo de depresión en la menopausia y posmenopausia. Se ha propuesto que el mayor tiempo de exposición a los



estrógenos endógenos podría ser un factor importante en la disminución del riesgo a desarrollar síntomas depresivos. Recientemente se publicó otro estudio que revela que no solamente la exposición más prolongada a los estrógenos endógenos implicaría un menor riesgo para desarrollar depresión en la transición a la menopausia, sino que además esta protección podría extenderse hasta diez años después de pasada la menopausia.

Durante la etapa de transición a la menopausia las concentraciones del estradiol son erráticas y fluctuantes, ocurriendo esto en todas las mujeres, sin embargo, la duración de la exposición al estradiol endógeno a lo largo de los años reproductivos varía ampliamente entre las distintas mujeres.

Durante la transición a la menopausia, parecería ser el período de mayor vulnerabilidad a la depresión.

Se observa un incremento entre 2 y 14 veces en la perimenopausia de riesgo a desarrollar un primer episodio depresivo. Sin embargo, el 50 % de las mujeres perimenopáusicas que padecen depresión, refieren haber tenido un episodio de depresión previo.

Según los datos del estudio Swan Mental Health, las mujeres tienen entre 2 a 4 veces más probabilidades de experimentar un episodio depresivo mayor durante la transición a la menopausia o en la posmenopausia temprana.

Las mujeres sin ansiedad previa mostraron más episodios de ansiedad durante la transición a la menopausia, independientemente de otros factores de riesgo, como por ejemplo los eventos estresantes, problemas de salud o síntomas vasomotores severos.

Las fluctuaciones hormonales, la transición y el inicio de la menopausia constituyen un período de mayor vulnerabilidad o «ventana de

vulnerabilidad» para el desarrollo de depresión o trastornos afectivos. Es muy importante interrogar sobre antecedentes de trastornos de ánimo a lo largo de toda la vida reproductiva.

La presencia de síntomas vasomotores se ha asociado con un riesgo mayor a padecer depresión. Sin embargo, no todos los estudios han mostrado esta asociación. Para algunos autores, los síntomas vasomotores y los síntomas depresivos comparten mecanismos comunes, pero no una relación causal.

El estrógeno modula la síntesis y captación de serotonina con impacto en las acciones neuromoduladoras, termorreguladoras y cardiovasculares. Los niveles fluctuantes y decrecientes de estrógeno que ocurre en la transición a la menopausia pueden alterar la actividad de la serotonina, de ahí que tanto los antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) hayan demostrado su eficacia en el tratamiento de los sofocos y también en la disminución del riesgo de ECV.

Numerosos estudios muestran que la depresión duplica aproximadamente el riesgo de desarrollar ECV. En mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de ECV, la depresión se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.

El estrógeno es un potente antioxidante, en la menopausia se observa un aumento del estrés oxidativo —el desequilibrio entre la producción y destrucción de especies reactivas de oxígeno (ROS)— lo que podría explicar el envejecimiento vascular. El estrés oxidativo es mayor en las mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas, mientras que las usuarias de terapia hormonal muestran niveles más bajos de estrés oxidativo. También, la presencia de sofocos se correlaciona con niveles más altos de estrés oxidativo.

El aumento de ROS puede reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), un modulador clave de la rigidez arterial y de la función vasodilatadora endotelial.

Por otro lado, se ha asociado a los síntomas depresivos y a la depresión mayor recurrente con mayor progresión de la calcificación de las arterias coronarias.

Se ha observado un incremento en muerte súbita y mayor riesgo a desarrollar un evento cerebrovascular agudo fatal y no fatal, cuando se asocian síntomas depresivos y evento cardiovascular en la post-menopausia, incluso en mujeres sin historia previa de enfermedad cardiovascular.

El estudio WISE (*Women's Ischemic Syndrome Evaluation*) encontró que las mujeres con depresión presentan niveles significativamente más elevados de proteína C reactiva e interleuquina 6; otros autores encuentran una clara asociación entre la depresión, hipertensión, diabetes con riesgo de accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica.

La American Heart Association, en el año 2014, publicó que la manifestación de depresión luego de un episodio coronario agudo se relaciona con incremento en la mortalidad con peor desenlace, por lo cual, sugiere catalogar a la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome coronario agudo y también como un factor de peor pronóstico cuando aparece luego de un evento cardiovascular.

La encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*), revela que, en las últimas dos décadas, aumentó la frecuencia de infarto de miocardio en mujeres más jóvenes (35-54 años), observándose además incremento de la presión arterial con hipercolesterolemia, lo que

lleva a duplicar la frecuencia de enfermedad cerebrovascular luego de la menopausia.

El riesgo de un evento cardíaco en pacientes con depresión es entre 2 a 5 veces mayor que en los pacientes no deprimidos. Sin embargo, solamente se diagnostican menos del 50 % en la consulta.

Los antecedentes de episodios depresivos previos, los síntomas vasomotores, las situaciones vitales negativas, el tabaquismo y el aumento de peso: cada uno de estos factores solos o asociados incrementan el riesgo cardiovascular.

Es importante identificar los factores que pueden servir como indicadores de un posible aumento del riesgo a desarrollar depresión, la falta de energía o de concentración, las alteraciones del sueño, los cambios de peso y la disminución de la libido, pueden ser atribuidos tanto a la transición a la menopausia, pero también pueden estar enmascarando una depresión.

En atención primaria, la evaluación inicial de la depresión debería realizarse en forma sistemática durante la etapa de la transición a la menopausia, momento de mayor riesgo, lo cual justifica ampliamente su pesquisa.

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la práctica clínica como en la investigación, son la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) y la Clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (Manual Diagnóstico y Estadístico, DSM-5). Cabe aclarar que estos criterios diagnósticos deben ser aplicados por los profesionales calificados para tal fin, la derivación a psiquiatría y el trabajo en equipo permitirá diagnosticar y tratar adecuada y oportunamente la depresión mayor.

Sin embargo, por el impacto negativo que tiene en la salud la depresión, es importante que los ginecólogos y los médicos de atención primaria implementen alguna herramienta que les permita de forma sencilla y práctica detectar la depresión para poder derivar con la mayor celeridad posible.

Diferentes escalas, sin pretensión diagnóstica, son utilizadas en la práctica clínica con el objetivo de obtener una evaluación sintomática en un marco temporal. El Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Hamilton para la depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression*), el Patient Health Questionnaire (PHQ)-2, entre otros. Una opción más práctica podría ser el uso de una breve consulta verbal como alternativa a la forma escrita del PHQ-2.

Un estudio muy interesante mostró que con solo dos preguntas contextualizadas en el último mes se pudieron detectar la mayoría de los casos de depresión; preguntaron «¿le ha molestado a menudo sentirse deprimido o desesperanzado?» y «¿le ha molestado el poco interés o placer en hacer las cosas?», ambas corresponden a ítems del PHQ-2, son sencillas, rápidas y fáciles de realizar y demostraron sensibilidad y especificidad similar a la aplicación completa del cuestionario PHQ-2.

El enfoque debe ser siempre interdisciplinario, debemos trabajar en equipo con psicólogos, psiquiatras, y abordar de manera integral el tratamiento de los diferentes factores de riesgo y el manejo adecuado de las emociones, evitar el aislamiento social y proporcionar herramientas para el abandono del alcohol y el cigarrillo.

## Alteraciones del sueño

Al igual que los síntomas depresivos, los trastornos del sueño de esta etapa son muy prevalentes y deben formar parte de nuestro interrogatorio.

El sueño saludable es aquel que, adaptado a las demandas individuales, sociales y ambientales promueve el bienestar físico y mental, conservando un patrón de sueño-vigilia.

Una de las funciones clave del sueño es la homeostasis metabólica que permite la reparación y desintoxicación celular.

El estudio Sleep in America, en 2007, reveló que durante la transición a la menopausia el riesgo de trastornos de sueño se incrementa cerca de 3,4 veces, siendo la etiología probablemente multifactorial. Sin embargo, los síntomas vasomotores y la depresión podrían ser co-factores en la alteración de la calidad del sueño en las mujeres.

El Estudio de Salud de la Mujer a Través de la Nación (SWAN) mostró que la prevalencia de las alteraciones del sueño aumenta con la edad siendo entre 16 a 42 % antes de los 40 años aproximadamente, en la perimenopausia del 39 al 47 % y en la posmenopausia llega al 60 %.

Los trastornos del sueño en Latinoamérica sobre un total de 6.079 mujeres de entre 40 a 59 años, de once países latinoamericanos, reveló que casi el 57 % de las mujeres entrevistadas tenía insomnio y/o mala calidad de sueño, con mayor frecuencia en la postmenopausia. La presencia de síntomas vasomotores, ansiedad y depresión fueron factores de riesgo significativos relacionados con la presencia de trastornos del sueño dentro de las determinantes evaluadas. Los despertares nocturnos fueron el principal factor enunciado por las mujeres con alteración del sueño.

Sin embargo, la creencia de que el sueño empeora durante la menopausia es un tema controvertido ya que los cambios podrían estar relacionados con la fisiología del envejecimiento más que con los cambios observados durante la menopausia.

**BAKER** y cols. demuestran el fuerte vínculo entre las hormonas y el sueño, al analizar las alteraciones del sueño durante la transición a la menopausia temprana, tardía, posmenopausia y menopausia quirúrgica; ellos encontraron que las que habían sido sometidas a ooforectomía bilateral tuvieron un incremento de los síntomas superior y con mayores dificultades para dormir, comparadas con las mujeres que estaban transitando la perimenopausia y la postmenopausia.

Se cree que hay una relación bidireccional entre sueño y hormonas que determina, por un lado, que los ciclos de sueño y vigilia influyan sobre los esteroides ováricos y las gonadotrofinas como así también los esteroides ováricos y las gonadotrofinas influyen en los ciclos del sueño. La transición a la menopausia, con sus fluctuaciones hormonales, puede contribuir en el desarrollo de los trastornos del sueño.

En la sección Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, hicimos nuestra propia experiencia: participaron 135 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 59 años, se completaron numerosas escalas para la evaluación de la calidad del sueño y encontramos una prevalencia de insomnio del 22,2 %, el 46,7 % tuvo deterioro de la calidad de sueño y la presencia de sofocos fue un factor que se asoció con mala calidad de sueño.

La carencia de sueño crónico se relaciona con un aumento en la enfermedad cardiovascular, depresión, ansiedad, alteraciones metabólicas (intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia y diabetes) y deterioro cognitivo.

En un meta-análisis de catorce estudios longitudinales en adultos se observó que a menor cantidad de horas de sueño, mayor obesidad central. Se observó un incremento del 25 % de obesidad en aquellas mujeres que duermen menos de 5 a 6 horas.

La reducción o restricción crónica del sueño lleva a modificaciones hormonales en leptina, disminución de los niveles de péptido Y con disminución del glucagón y, por otro lado, aumento de la grelina, generando en consecuencia un aumento en la ingesta.

La obesidad abdominal lleva a un estado inflamatorio general, que predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular, existiendo un círculo vicioso donde los trastornos metabólicos asociados con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina pueden agravar los trastornos del sueño.

El sueño tiene un efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis adrenal, los cambios bruscos en el ritmo de sueño inducen una disrupción en el ritmo diario de cortisol. Tanto las alteraciones del sueño como la privación y/o mala calidad del sueño, activan el eje hipotálamo hipófiso-adrenal lo que conduce a un aumento del cortisol, lo que a largo plazo favorece el desarrollo de los trastornos metabólicos y del estado de ánimo. Los trastornos del sueño pueden duplicar o triplicar el riesgo de ACV.

Otra de las consecuencias de las alteraciones del sueño está relacionada con el rendimiento cognitivo. Los trastornos del sueño afectan el aprendizaje verbal, la coordinación visomotora y la atención.

Por su prevalencia y consecuencias deberíamos incluir en el interrogatorio de la mujer climatérica los trastornos del sueño e incluir la consejería. Probablemente con pocas preguntas podamos orientarnos si estamos o no frente a un trastorno del sueño; preguntar si le cuesta



conciliar el sueño, si tiene sueño fraccionado en la noche y si se levanta descansada; son escasas preguntas que nos pueden orientar ya sea a la consejería o a su derivación. Por otro lado, las recomendaciones de lo que se denomina *higiene del sueño*, como establecer horario regular para el dormir y despertar, evitar alcohol, café, cigarrillo, comidas copiosas o picantes cuatro horas antes de acostarse, evitar siestas, dormir en ambientes silenciosos y oscuros, forman parte de algunas de las recomendaciones que podemos ofrecer en la consulta. La derivación oportuna, de ser necesario, redundará en un impacto positivo en la salud de la mujer.

## Conclusiones

El ginecólogo, como médico de atención primaria de la salud de la mujer, debería tratar de identificar a las mujeres con trastornos del sueño, alteraciones cognitivas o trastornos del humor durante la transición a la menopausia. Incluir en la consulta preguntas que nos permitan detectar estos trastornos, aconsejar o realizar la derivación oportuna redundará en beneficio en la calidad y salud de nuestras pacientes. Quizás sea la oportunidad para resaltar la importancia de los hábitos saludables.

La asociación entre sueño, alteraciones del ánimo y cognición y su consecuencia sobre el riesgo cardiovascular son suficientemente importantes como para ampliar nuestro interrogatorio. Recordar siempre la atención multidisciplinaria.

## Bibliografía

- (1) HOGERVORST E, WILLIAMS J, BUDGE M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000;101(3):485-512. <[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00410-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00410-3)>
- (2) FOX M, BERZUINI C, KNAPP LA, et al. Women's pregnancy life history and Alzheimer's risk: can immunoregulation explain the link? *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):516-526. <<https://doi.org/10.1177/1533317518786447>>
- (3) GREENDALE GA, KARLAMANGLA AS, MAKI PM. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*. 2020;323(15):1495-1496. <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1757>>
- (4) EL KHOUDARY SR, GREENDALE G, CRAWFORD SL, AVIS NE, BROOKS MM, THURSTON RC, MATTHEWS K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213-1227. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001424>>
- (5) PERTESI S, COUGHLAN G, PUTHUSSERYPPADY V, MORRIS E, HORNBERGER M. Menopause, cognition and dementia – A review. *Post Reprod Health*. 2019;25(4):200-206. <<https://doi.org/10.1177/2053369119883485>>
- (6) WEBER MT, MAKI PM, McDERMOTT MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;142:90-98. <<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>>
- (7) KUH D, COOPER R, MOORE A, RICHARDS M, HARDY R. Age at menopause and lifetime cognition. *Neurology*. 2018;90(19):e1673-e1681. <<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000005486>>
- (8) BLAZER DG, YAFFE K, LIVERMAN CT (eds.). *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
- (9) KARLAMANGLA AS, LACHMAN ME, HAN W, HUANG M, GREENDALE GA. Evidence for cognitive aging in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 2017;12:e0169008. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169008>>
- (10) SOARES CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause*. 2014;21(2):198-206. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000193>>
- (11) GOLENBOCK SW, WISE LA, LAMBERT-MESSERLIAN GM, EKLUND EE, HARLOW BL. Association

between a history of depression and anti-müllerian hormone among late-reproductive aged women: the Harvard study of moods and cycles. *Womens Midlife Health*. 2020;6:9. <<https://doi.org/10.1186/s40695-020-00056-x>>

- (12) BROMBERGER JT, KRAVITZ HM. Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 Years. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2011;38(3):609-625. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.011>>
- (13) PATCHEV AV, WOLFF-MUSCATE A, FISCHER D, ALMEIDA OFX. Probing the role of estrogen receptor isoforms in neonatal programming of neuroendocrine and behavioral functions. *Endocrinology Studies*. 2011;1(2):12. <<https://doi.org/10.4081/es.2011.e12>>
- (14) SEEMAN TE, SINGER B, WILKINSON CW, MCEWEN B. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(3):225-240. <[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00043-3)>
- (15) OTTE C, HART S, NEYLAN TC, MARMAR CR, YAFFE K, MOHR DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):80-91. <<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>>
- (16) GORDON JL, GIRDLER SS, MELTZER-BRODY SE, STIKA CS, THURSTON RC, CLARK CT, PRAIRIE BA, MOSES-KOLKO E, JOFFE H, WISNER KL. Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation in Perimenopausal Depression: A Novel Heuristic Model. *Am J Psychiatry*. 2015;172(3):227-236. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>>
- (17) GORDON JL, EISENLOHR-MOUL TA, RUBINOW DR. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. *Clin Psychol Sci*. 2016;4(5):919-935. <<https://doi.org/10.1177/2167702616647924>>
- (18) MARSH WK, BROMBERGER JT, CRAWFORD SL, LEUNG K, KRAVITZ HM, RANDOLPH JF, JOFFE H, SOARES CN. Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. *Menopause*. 2017;24(12):1351-1359. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000929>>
- (19) MCCRAE RR, COSTA PT Jr. Validation of the five factor model of personality across instruments and observers. *J Pers Soc Psychol*. 1987;52(1):81-90. <<https://doi.org/10.1037//0022-3514.52.1.81>>
- (20) LOKUGE S, FREY BN, FOSTER JA, SOARES CN, STEINER M. Depression in Women: Windows of Vulnerability and New Insights Into the link Between Estrogen and Serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):e1563-9.

<https://doi.org/10.4088/jcp.11com07089>

- (21) JYLHÄ P, ISOMETSÄ E. The relationship of neuroticism and extraversion to symptoms of anxiety and depression in the general population. *Depress Anxiety*. 2006;23(5):281-289. <https://doi.org/10.1002/da.20167>
- (22) JURCAK A, SZKUP M, WIEDER-HUSZLA S, GRZYWACZ A, SAMOCHOWIEC A, KARAKIEWICZ B, SAMOCHOWIEC J, GROCHANS E. The assessment of the relationship between personality, the presence of the 5HTT and MAO-A polymorphisms, and the severity of climacteric and depressive symptoms in postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(4):613-621. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0497-0>
- (23) GAN Y, GONG Y, TONG X, SUN H, CONG Y, DONG X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0371-z>
- (24) VACCARINO V, JOHNSON BD, SHEPS DS, REIS SE, KELSEY SF, BITTNER V, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2044-2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.069>
- (25) LICHTMAN JH, FROELICHER ES, BLUMENTHAL JA, CARNEY RM, DOERING LV, FRASURE-SMITH N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-1369. <https://doi.org/10.1161/cir.000000000000019>
- (26) PAN A, SUN Q, OKEREKE OI, REXRODE KM, HU FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306(11):1241-1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1282>
- (27) MAAS A, VAN DER SCHOUW YT, REGITZ-ZAGROSEK V, SWAHN E, APPELMAN YE, PASTERKAMP G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1362-1368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr048>
- (28) ROSENGREN A, HAWKEN S, OUNPUU S, SLIWA K, ZUBAID M, ALMAHMEED WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-962.

<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17019-0)>

- (29) SERRANO CV, SETANI KT, SAKAMOTO E, ANDREI AM, FRAGUAS R. Association between depression and development coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:159-164. <<https://doi.org/10.2147/vhrm.s10783>>
- (30) TAWAKOL A, ISHAI A, AP TAKX R, FIGUEROA AL, ALI A, KAISER Y, TRUONG QA, JE SOLOMON C, CALCAGNO C, MANI V, TANG CY, MULDER WJ, MURROUGH JW, HOFFMANN U, NAHRENDORF M, SHIN LM, FAYAD ZA, PITMAN RK. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834-845. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31714-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31714-7)>
- (31) HILDRETH KL, OZEMEK C, KOHRT WM, BLATCHFORD PJ, MOREAU KL. Vascular dysfunction across the stages of the menopause transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011-1019. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001112>>
- (32) MAKI PM, KORNSTEIN SG, JOFFE H, BROMBERGER JT, FREEMAN EW, ATHAPPILLY G, BOBO WV, RUBIN LH, KOLEVA HK, COHEN LS, SOARES CN. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Women's Health*. 2019;28(2):117-134. <<https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>>
- (33) CLAYTON AH, NINAN PT. Depression or Menopause? Presentation and Management of Major Depressive Disorder in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(1):PCC.08r00747. <<https://doi.org/10.4088/pcc.08r00747blu>>
- (34) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Trastornos mentales y del comportamiento. En: *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10*. Ginebra: OMS; 1996. <<https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf>>
- (35) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- (36) KROENKE K, SPITZER RL, WILLIAMS JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. <<https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>>
- (37) ARROLL B, KHIN N, KERSE N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ*. 2003;327(7424):1144-1146. <<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1144>>
- (38) BUYSSE DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*. 2014;37(1):9-17.

<https://doi.org/10.5665/sleep.3298>

- (39) KRAVITZ HM, JANSSEN I, BROMBERGER JT, et al. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):235–250. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>
- (40) KRAVITZ HM, KAZLAUSKAITE R, JOFFE H. Sleep, Health, and Metabolism in Midlife Women and Menopause: Food for Thought. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>
- (41) NATIONAL SLEEP FOUNDATION Website. 2007 women and sleep. Sleep in America polls.
- (42) BLÜMEL JE, CANOA A, MEZONES-HOLGUÍNA E, BARÓNA G, BENCOSMEA A, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas.* 2012;72(4):359–366. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.05.011>
- (43) BAKER FC, ZAMBOTTI M, COLRAIN IM, BEI B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nature and Science of Sleep.* 2018;10:73–95. <https://doi.org/10.2147/nss.s125807>
- (44) VALIENSI M, BELARDO M, PILNIK S, IZBIZKY G, STARVAGGI A, CASTELO BRANCO C. Sleep Quality and Related Factors in Postmenopausal Women. *Maturitas.* 2019;123:73–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.02.008>
- (45) WOLK R, SOMERS VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol.* 2007;92(1):67–78. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033787>
- (46) BALBO M, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of Sleep and Its Disturbances on Hypothalamo -Pituitary -Adrenal Axis Activity. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:759234. <https://doi.org/10.1155/2010/759234>
- (47) HEPBURN M, BOLLU PC, FRENCH B, SAHOTA P. Sleep medicine: stroke and sleep. *Mo Med.* 2018;115(6):527–532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643347/>



# Climaterio: actualización

**MÓNICA LILIANA ÑAÑEZ**

CÁTEDRA DE CLÍNICA GINECOLÓGICA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNC)

## Resumen

El climaterio es un período en la vida de la mujer, que comienza a los 35 años y se extiende hasta la vejez o senectud; menopausia es un hecho puntual, que significa última menstruación. Si bien ambos son fisiológicos, pueden conllevar a manifestaciones a corto, mediano y largo plazo, que afectan de diferente manera la calidad de vida de las pacientes. El aumento progresivo de la esperanza de vida, junto con los avances terapéuticos a lo largo del siglo XXI, ha determinado que cada vez sea mayor el número de mujeres que alcanzan el climaterio y que pasan al menos un tercio de su vida luego de dicha etapa. Por estos datos objetivos es importante que este sector de la población sea el foco de atención de ginecólogos, epidemiólogos, cardiólogos, reumatólogos, psiquiatras, geriatras, entre otros. El estudio de esta etapa supone adentrarse en una fase del desarrollo humano en la que se genera una importante transformación: el tránsito de la capacidad reproductiva a la carencia de esta, moldeada por factores personales, ambientales y culturales, y en la que ocurre un evento fundamental: la menopausia. La problemática del climaterio ha adquirido mayor relevancia con el transcurso del tiempo, y el concepto de calidad de vida se ha ido convirtiendo en un elemento importante cuando la mujer climatérica se presenta ante el especialista, con el objetivo de lograr la mayor calidad de vida posible. Esto fundamenta la necesidad de atenderla no solo desde el punto de vista biológico, sino también en armonía con su entorno cultural y social. En esta etapa de la vida es importante diferenciar qué síntomas y problemas de salud estarán asociados con el cese de la función ovárica, y cuáles no. La consulta médica en climaterio,

especialmente en perimenopausia, es una gran oportunidad de diálogo entre el médico y la mujer, para promover un estilo de vida saludable, abordar los síntomas y la detección temprana de factores de riesgo cardiovascular (FRC), cánceres y enfermedades relacionadas con el envejecimiento. La consejería en salud en este período debe incluir información sobre los cambios fisiológicos, evaluación de síntomas y las opciones terapéuticas adecuadas, con un asesoramiento individualizado, de acuerdo con la salud subyacente y los factores de riesgo (FR). Es indispensable reconocer e incluir las preferencias de la mujer en estas recomendaciones médicas, con el objetivo principal de mejorar la calidad de vida. Existen diferentes terapéuticas, hormonales y no hormonales, pero deberán ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (alimentación, actividad física, dejar de fumar y no abusar de alcohol, café, etc.). La terapia hormonal de la menopausia (THM) debe de ser individualizada y personalizada de acuerdo a los síntomas, tomando en cuenta los antecedentes familiares, personales, expectativas de la mujer y dentro de la «ventana de oportunidad», es decir, iniciarla antes de los 60 años y/o con menos de diez años de menopausia y continuar por seis años o más.

## Palabras clave

Climaterio; menopausia.

## Introducción

En los próximos veinticinco años, se estima que mil millones de mujeres en todo el mundo tendrán más de 50 años. El momento de la menopausia natural es un indicador clínicamente importante de longevidad y de riesgo de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, la salud de las mujeres durante y después de la menopausia tendrá un gran impacto en los roles económicos y sociales que ellas desempeñan a nivel mundial.



El climaterio femenino representa realmente una problemática de importancia para el médico generalista, ya que en esta etapa se producen modificaciones con consecuencias para la salud de la mujer, que implica una conducción médica de atención primaria, tanto preventiva como terapéutica.

La atención médica en el climaterio es esencial para la prevención y promoción en la salud. En cuanto a la patología tumoral, hay un grupo de neoplasias genitales, singularmente las de mama, endometrio y ovario, que tienen su máxima frecuencia de aparición entre los 50 y 60 años. El rol del ginecólogo es estar atento a su pesquisaje para su detección temprana.

### **Definición**

*Climaterio* proviene del griego «climacter», que significa escalera, siendo una etapa del desarrollo humano que marca la transición entre la edad adulta y la vejez. Es el período que transcurre desde la declinación de la función ovárica hasta la vejez o senectud. Es un paso dentro de un proceso lento y prolongado de envejecimiento reproductivo.

*Menopausia* (del griego *mens*, que significa «mensualmente», y *pausi*, que significa «cese») se define como el cese definitivo y permanente de la **menstruación**. La menopausia o última menstruación es la consecuencia del agotamiento de la reserva folicular ovárica fisiológica o iatrogénica, en el caso de la ooforectomía bilateral.

Climaterio y menopausia se relacionan, pero *no son sinónimos*. El primero es un período en el que se produce el cambio de un estado reproductivo a uno no reproductivo, mientras que la segunda es un evento puntual dentro de él.

## Epidemiología

El climaterio en la mujer se inicia aproximadamente a los 35-37 años, momento en que comienza a declinar la función ovárica, con la consecuente disminución de la fertilidad. En la antigüedad, la expectativa de vida era de 33 años y la mujer, como todos los otros animales de diferentes especies, moría con sus funciones ováricas en pleno apogeo. Hacia el siglo XVI, la esperanza de vida era de 48 años, de modo que los médicos de ese entonces no tuvieron que preocuparse del tratamiento de la mujer menopáusica. Actualmente, la mujer sobrepasa los 75 años de edad con relativa facilidad, con un promedio de vida de 83 años aproximadamente. Esto trae como consecuencia que transcurra un tercio de su vida en la etapa climatérica y posmenopáusica, requiriendo una asistencia médica que particularice el abordaje de las enfermedades crónicas, oncológicas, los cambios que produce la deficiencia estrogénica en el mediano y largo plazo y el impacto psicosocial que todas estas condiciones ocasionan.

La edad promedio de la menopausia es aproximadamente 51 años, con un rango de normalidad entre los 45 y 55 años. Este amplio rango se debe a condiciones propias de cada mujer: factores genéticos que determinan la dotación de folículos ováricos, ambientales como el clima de altura, raza, nutrición (delgadez) y hábitos tóxicos (tabaquismo). Cuando se produce entre los 40 a 45 años se denomina *menopausia temprana*; cuando se instala antes de los 40 años se denomina *menopausia precoz o falla ovárica precoz, o insuficiencia ovárica primaria*, condición que requiere un abordaje médico especial; y cuando sucede después de los 55 años se considera *menopausia tardía*, que si bien puede ser una situación fisiológica, el médico debe evaluar que no se esté enmascarando una patología.

La transición epidemiológica que se ha presentado en casi la totalidad de América Latina ha generado que la mujer promedio viva aproximadamente una tercera parte de su vida después de la menopausia, al controlar las causas de mortalidad prematura, sin perder de vista la atención en la prevención o corrección de los factores de riesgo. Esto ha motivado que surja el enfoque en la calidad de esa vida adicional que disfruta la mujer actualmente y analizándola clínicamente en función de la salud y, más específicamente, relacionada con la menopausia. Esto toma en cuenta la situación de bienestar y satisfacción física, mental y social vinculada con los problemas de salud, desarrollando instrumentos para medirla (Escala de Calidad de Vida) tanto generales como específicos, que prestan especial atención a los síntomas y problemas inherentes a la condición clínica, desde la transición menopáusica y los años vividos en posmenopausia. La calidad de vida, de acuerdo con FIGO, se expresa como el permitir que la mujer continúe viviendo confortablemente, manteniendo un balance tanto fisiológico como psicológico, emocional y social, que haga que ella pueda seguir manejando los aspectos de su vida cotidiana, sin que el fenómeno biológico de la menopausia interfiera en ello.

### **Impacto bio-psico-social**

La mujer que transita las diferentes etapas del climaterio se encuentra en una crisis vital, que podría homologarse a la adolescencia ya que, opuestamente, representan el inicio y el final de la vida reproductiva. Este solo hecho, teniendo en cuenta el rol trascendente de la mujer en el proceso reproductivo humano, implica que el climaterio la impacte en lo biológico, psicológico y social. Este impacto debe ser conocido, comprendido y tenido en cuenta en la asistencia médica de la mujer, ya que el accionar profesional no deberá limitarse a la sola solución de los

problemas biológicos sino como una «unidad bio-psico-social», de manera multi e interdisciplinaria, con la participación de otros profesionales capacitados cuando sea necesario.

El impacto biológico se produce por las modificaciones hormonales inducidas por la declinación de la función ovárica, particularmente la disminución de estrógenos. La mujer climatérica se ve afectada por factores como la independencia progresiva de los hijos y la eventual constitución de un nuevo hogar («síndrome del nido vacío»), las dificultades que pueden presentarse en su sexualidad, el estar sometida cotidianamente a mensajes que apologizan la juventud y la aparición de manifestaciones físicas que anuncian el inicio del envejecimiento. Estos hechos la impactarán en lo psicosocial en mayor o menor medida, dependiendo de la estructuración que haya logrado su personalidad en los años de la madurez reproductiva.

## Clínica

### **Síndrome climatérico: síntomas**

#### ***Patogenia***

El climaterio es consecuencia de una menor actividad endocrina del ovario, sobre todo de la producción de estrógeno. El folículo primordial constituye el componente más importante de la estructura ovárica y su dotación se instala en la vida intrauterina. La atresia y la ovulación (especialmente la primera) son los mecanismos por los cuales la cantidad de folículos disminuyen durante la vida, que de 7 millones al momento del nacimiento se reducen a 1.000 en la menopausia. A partir de los 35 años, el ritmo de atresia aumenta y cerca de los 50 años prácticamente no quedan folículos. Por lo tanto, la dotación folicular es el elemento crítico que

determina el tiempo de la vida reproductiva y la edad de la menopausia. Al disminuir los folículos, y en consecuencia el estrógeno secretado, se pierde el retrocontrol negativo sobre hipotálamo e hipófisis y aumentan las gonadotrofinas. Por ello, en la posmenopausia existe un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico con un perfil hormonal de estrógenos bajos (estradiol menor a 30 pg/ml) y gonadotrofinas elevadas especialmente a favor de FSH (FSH mayor a 50 mUI/ml).

**Ovarios:** después de los 35 años de edad, los ovarios disminuyen de tamaño y peso y contienen menos ovocitos y estructuras foliculares y más folículos atrésicos en degeneración, por lo que el endometrio deja de ser estimulado y no se cumple el ciclo menstrual, produciéndose la menopausia. Al no madurar folículos, no hay estrógenos ni inhibina y al no formarse cuerpos amarillos, no hay progesterona. Pero el tejido intersticial ovárico, productor de andrógenos, se mantiene y es estimulado por LH, que ahora está aumentada. Así, el ovario climatérico deja de producir estradiol y progesterona, pero produce testosterona y androstenediona.

**Hipófisis:** la falta de retrocontrol estrogénico a través del hipotálamo, dispara el aumento de FSH y LH. El de FSH es más precoz, pero luego se igualan. La elevación de los niveles de FSH constituye uno de los primeros signos del envejecimiento de la función reproductiva en el ser humano; el aumento de ambas caracterizan el estado hipergonadotrófico propio de la posmenopausia. Los cambios en la hipófisis y el hipotálamo repercuten sobre el equilibrio de los neurotransmisores del SNC y serían la causa de los sofocos, cambios de carácter y otras alteraciones psíquicas de la mujer climatérica.

## Etapas del climaterio

El climaterio se divide en etapas (FIGURA 1):

- **Premenopausia:** comprende desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la menopausia.
- **Menopausia:** después de doce meses de amenorrea continua, se instala la menopausia clínica.
- **Perimenopausia:** período de tiempo (1-2 años) que precede y sigue a la menopausia y se caracteriza por la aparición gradual de los síntomas del síndrome climatérico.
- **Posmenopausia:** período subsiguiente a la ocurrencia de la menopausia.

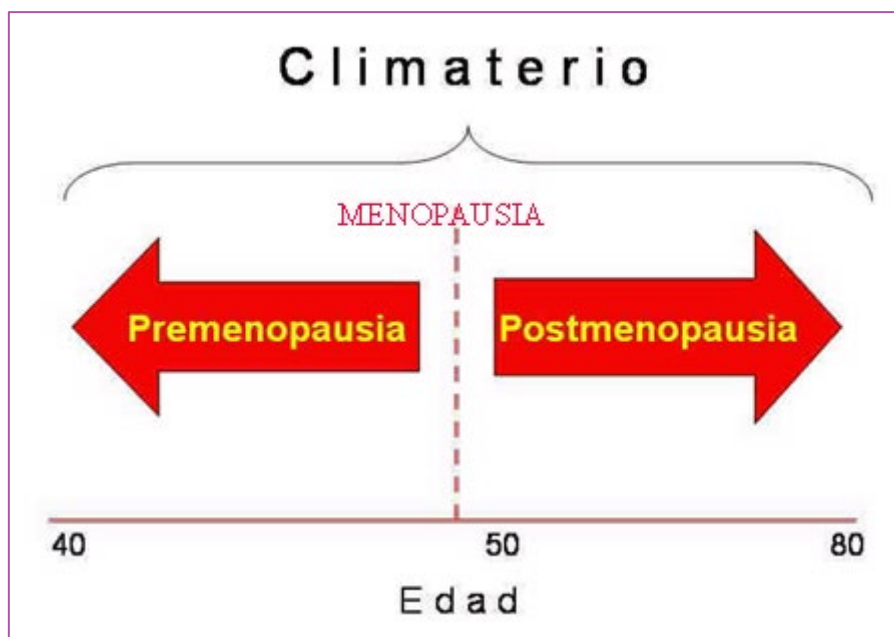


FIGURA 1

Se denomina *transición a la menopausia* al período caracterizado por un incremento de la variabilidad en la duración de los ciclos menstruales, elevación gradual de las gonadotrofinas hipofisarias, disminución de la secreción ovárica media de esteroides sexuales, pero con aumentos

erráticos de estradiol, disminución de la hormona antimulleriana, con marcada disminución de la fertilidad por ciclos anovulatorios. En sentido estricto, el climaterio, al igual que la pubertad (ambos son períodos de transición pero con claro sentido opuesto), son situaciones que no se pueden considerar patológicas, sino cambios fisiológicos. Lo que suele ocurrir con frecuencia es que, debido al proceso en sí, se puede producir un equilibrio funcional inestable que lleve a desviaciones patológicas. Las alteraciones menstruales en más, frecuentes en ambos extremos de la vida reproductiva, son un claro ejemplo de este concepto.

## Síntomas

El 75 % de mujeres manifiestan síntomas durante el climaterio mientras que el 25 % restante no los manifiestan. Esto se puede sintetizar en el siguiente concepto: de cada cuatro mujeres, una no los experimentará, dos tendrán síntomas leves o moderados que necesitarán asistencia médica dependiendo del umbral de cada mujer para soportarlos y una sufrirá síntomas intensos por lo que solicitará asistencia médica para su control.

Los síntomas pueden aparecer a corto, mediano o largo plazo.

### **Síntomas a corto plazo**

Aparecen desde tres años antes de la menopausia. La irregularidad menstrual está casi siempre presente excepto que la mujer tenga histerectomía previa. La transición de ciclos regulares típicos de la edad reproductiva a la amenorrea permanente de la menopausia se caracteriza por una irregularidad menstrual variable. La más frecuente es la *oligohipomenorrea* y le sigue la *polihipermenorrea*. La causa es la alteración en las fases del ciclo ovárico. Las irregularidades en menos (oligohipo) no requieren intervención farmacológica y solo se debe hacer

consejería. En las irregularidades en más (polihiper), según su magnitud, pueden necesitar corrección farmacológica y se impone el diagnóstico diferencial con patologías uterinas y/o sistémicas que las puedan ocasionar.

Los sofocos, tuforadas o bochornos se manifiestan como oleadas de calor que comienzan en el tórax y se irradian hacia el cuello y rostro produciendo enrojecimiento de la piel del pecho, cuello y cara, intensa sudoración, palpitaciones y sensación de angustia. Estas crisis se presentan espontáneamente de día y de noche o son desencadenadas por estrés, calor, consumo de alcohol, comidas picantes, entre otros. Es el síntoma más característico del climaterio y constituye el motivo de consulta más frecuente. Pueden durar entre 15 a 60 segundos y ser aislados o múltiples. Más de siete episodios por día o cincuenta a sesenta por semana se considera como cuadro severo. En cuanto a la persistencia, en el 80 % de las mujeres están presentes durante un año y en el 20 % pueden persistir durante cinco a diez años. El mecanismo del sofoco es debido a que los bajos niveles de estrógeno circulante actúan en el centro termorregulador produciendo inestabilidad de los neurotransmisores con liberación aumentada de adrenalina y noradrenalina que produce vasodilatación periférica, causa final del sofoco y la sudoración.

Los síntomas vegetativos como palpitaciones, disnea, parestesias, náuseas, cefalea, vértigos, pueden estar presentes en el síndrome climatérico. Al igual que los sofocos, tienen una máxima frecuencia durante la perimenopausia y disminuyen en frecuencia e intensidad a medida que transcurren los años de posmenopausia.

La esfera psicoafectiva se manifiesta en el síndrome a través de angustia, irritabilidad, labilidad emocional, nerviosismo, estado de ánimo depresivo, disminución de la libido, de la memoria, decaimiento, insomnio.



En un número importante de mujeres disminuyen su autoestima por lo que la autopercepción de su imagen corporal deviene negativa, lo que se expresa como sensación de minusvalía y devaluación.

## Repercusiones del climaterio. Síndrome génitourinario

### Atrofia urogenital

Los síntomas por atrofia urogenital aparecen a los 3-5 años posteriores a la menopausia. El *síndrome genitourinario de la menopausia* (SGU) es un término relativamente nuevo, ya que la *atrofia vulvovaginal*, como se denominaba antes, ha sido considerada por muchos inexacta para describir los síntomas asociados a la menopausia, como cambios en la vagina, la vulva y el tracto urinario inferior, asociados a la deficiencia de estrógenos. La palabra atrofia tiene connotaciones negativas en las mujeres de edad mediana. En 2014 la International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) y la North American Menopause Society (NAMS) formalmente aprobaron la nueva terminología: síndrome genitourinario de la menopausia, y lo definieron como un conjunto de síntomas y signos asociados a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que involucran cambios en los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo, el introito, la vagina, la uretra y la vejiga. El término síndrome genitourinario de la menopausia (SGU) es médicamente más preciso y abarcativo.

Debido al origen embriológico común, a la proximidad anatómica y a la misma dependencia estrogénica, los síntomas vulvovaginales y del tracto urinario bajo (vejiga y uretra) son considerados, junto con los sofocos, las principales manifestaciones clínicas debidas al descenso de estrógenos.

La vulva se atrofia, pierde sus pliegues, la mucosa empalidece, los labios se adelgazan y el clítoris pierde turgencia. En la vagina la mucosa se adelgaza y atrofia con modificaciones en los extendidos citológicos (FIGURA 2) y disminución de su secreción y humedad. Los pliegues de la pared vaginal, típicos de la edad reproductiva, se aplanan y son un signo patognomónico del hipoestrogenismo. Los músculos del piso pelviano y los elementos de sostén y suspensión uterinos también se relajan.

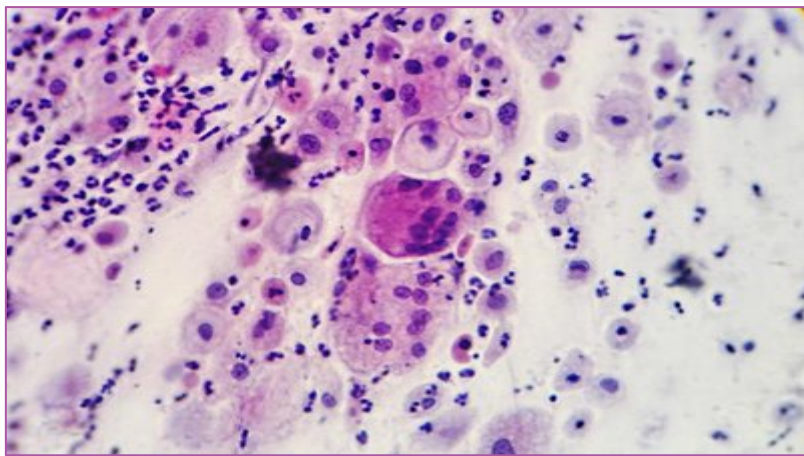


FIGURA 2

En el tracto urinario inferior se producen los siguientes cambios: alteración del eje del meato uretral con mayor colonización de bacterias, disminución del trofismo de la mucosa uretral y vesical, en particular de la región del trígono. Aplanamiento de los pliegues uretrales.

Estas modificaciones tróficas urogenitales concluyen en los siguientes síntomas: sequedad vulvovaginal, dispareunia, sinusorragia, prurito vulvar, incontinencia de orina, disuria, nicturia y en las siguientes patologías: infecciones vulvovaginales (vulvitis y colpitis), infecciones urinarias a repetición (cistitis), prolapso genital y disfunciones sexuales.

**Los síntomas por atrofia urogenital, si no son tratados, conducen a deterioro de la calidad de vida.**

## Osteoporosis

Es una enfermedad caracterizada por masa ósea baja, deterioro en la microarquitectura del hueso, incremento en su fragilidad e incremento en el riesgo de fracturas. Según la Fundación Nacional de Osteoporosis, en Argentina, una de cada cuatro mujeres mayores de 50 años, padece osteoporosis y el 50 % sufrirán una fractura relacionada con esta patología.

El hueso es un tejido vivo, dinámico y complejo que se remodela de forma continua («turnover óseo»). Por un lado, se forma hueso nuevo por actividad de los osteoblastos (formación ósea) y, simultáneamente, se destruye hueso envejecido por la acción de los osteoclastos (resorción ósea). En la niñez y juventud predomina la formación ósea, alcanzando el pico de masa ósea entre los 25 y 30 años. Después comienza una pérdida anual de hueso de 0,6-0,7 %. En la posmenopausia, esta pérdida asciende al 3 % anual (FIGURA 3).

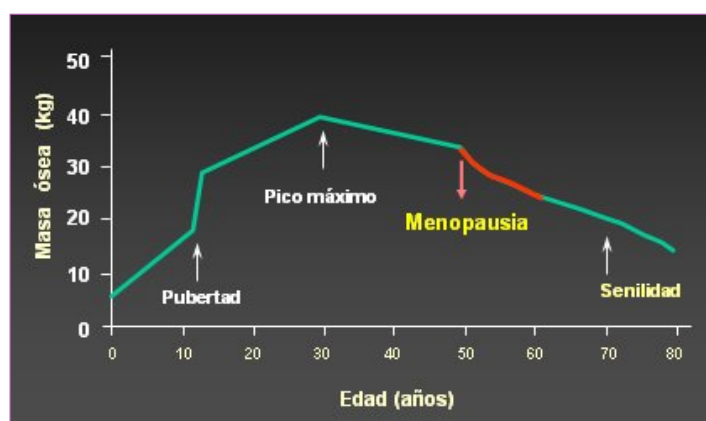


FIGURA 3. EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA DURANTE EL CICLO VITAL

Aparece osteoporosis cuando se rompe el equilibrio entre formación y resorción ósea, o porque disminuye la formación de hueso nuevo o porque aumenta la resorción o por ambas causas simultáneamente. Los lugares más comunes de fracturas son: cadera, columna vertebral y muñeca (FIGURAS 4 y 5).

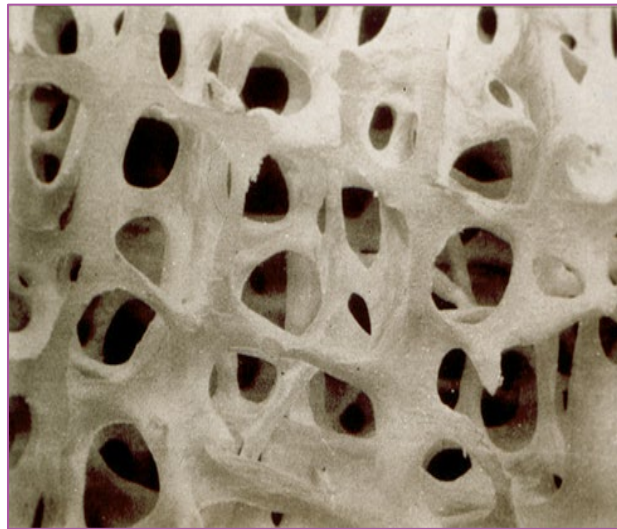


FIGURA 4. HUESO NORMAL

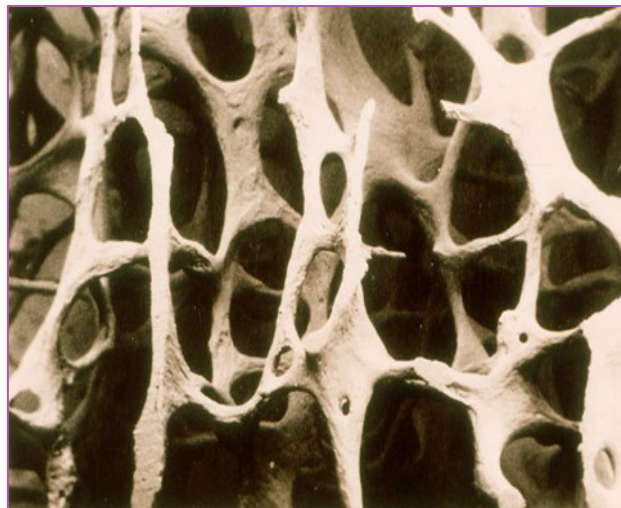


FIGURA 5. HUESO OSTEOPORÓTICO

En la posmenopausia, por la carencia de estrógenos que tienen un efecto antirresortivo óseo, se incrementan en número y en actividad los

osteoclastos destruyendo hueso y disminuye la función formadora de los osteoblastos, con aumento en la profundidad de las cavidades de resorción.

La prevención de osteoporosis comienza identificando de manera temprana las mujeres que presentan factores de riesgo. Ellos son:

- No haber alcanzado en la juventud un adecuado pico de masa ósea
- Menopausia precoz o temprana
- Raza blanca o asiática
- Antecedentes familiares de osteoporosis
- Contextura física pequeña
- Sedentarismo
- Baja ingestión de calcio en la dieta
- Nuliparidad
- Hipertiroidismo
- Tratamiento prolongado con corticoides, heparina, anticonvulsivantes, tiroxina, inmunosupresores
- Tabaquismo
- Abuso de alcohol
- Adolescencia con amenorrea u oligomenorrea

El rol del médico generalista en osteoporosis es detectar factores de riesgo y hacer consejería, promoviendo la actividad física, la ingesta de alimentos con alto contenido de calcio, exposición limitada al sol, desaconsejando el tabaquismo y el alto consumo de alcohol y prevenir las caídas. Estas acciones deben ejecutarse especialmente en la mujer adolescente y joven, con el objetivo de lograr el mayor pico de masa ósea.

El diagnóstico bioquímico e imagenológico de osteoporosis debe ser realizado por el médico especializado.

## Modificaciones cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en mujeres en países desarrollados, superando al cáncer y a otras enfermedades. La ECV y particularmente el infarto agudo de miocardio (IAM) es más frecuente en hombres que en mujeres antes de los 50 años mientras que en la posmenopausia el riesgo de IAM aumenta 4,5 veces. Esto es debido a una acción protectora del estrógeno sobre la pared vascular y el perfil lipídico, que se pierde en la posmenopausia. Otros datos epidemiológicos confirman esta relación: 1) el riesgo de IAM en mujeres que presentan su menopausia antes de los 45 años es el doble de las que la presentan después de los 50; 2) la menopausia quirúrgica en mujeres menores de 35 años aumenta el riesgo 7,2 veces.

La disminución de los niveles de estrógenos origina modificaciones negativas en el perfil lipídico, favorecedor de arteroesclerosis, con aumento de colesterol total y de las LDL-C y disminución de las HDL-C. Además, se pierde el efecto protector del estrógeno sobre la pared vascular que es vasodilatador, antiespasmódico y antioxidante. En el desarrollo de la enfermedad cardiovascular que afecta a la mujer, se debe considerar la acción conjunta de múltiples factores de riesgo, además del descenso de estrógenos. La hipertensión arterial es uno de los principales y está estrechamente ligada a la edad. La diabetes, prevalente en la posmenopausia, también contribuye como factor de riesgo. La redistribución de la grasa corporal, con predominio de obesidad central, acentúa el perfil lipídico adverso y la resistencia insulínica.

La posmenopausia se asocia con modificaciones que incrementan el riesgo cardiovascular:

- Modificaciones negativas del perfil lipídico
- Alteración del metabolismo de hidratos de carbono
- Aumento del peso corporal y redistribución de la grasa
- Hipertensión arterial
- Estado protrombótico
- Alteraciones en el endotelio vascular

## Diagnóstico

### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la medición en plasma de tres hormonas: hormona antimulleriana (HAM), FSH y estradiol. El descenso de estradiol modifica su retrocontrol negativo sobre hipotálamo-hipófisis, conduciendo a un aumento de la síntesis y liberación de FSH. Esta modificación es lenta y progresiva desde cinco años antes de la menopausia y se estabiliza un año después de la última menstruación, consolidando el perfil hormonal típico del climaterio: FSH elevada (por encima de 50 mUI/ml) y estradiol bajo (menor a 30 pg/ml).

La HAM es una hormona proteica producida por las células granulosas del ovario. Tiene la particularidad de que sus niveles no fluctúan durante el ciclo menstrual y es el marcador más precoz del envejecimiento ovárico ya que comienza a disminuir desde diez años antes de la menopausia. Valores por debajo de 0,70 ng/ml indican compromiso de la reserva ovárica.

En la mujer con menopausia instalada (más de un año de amenorrea), la medición de FSH y estradiol define el diagnóstico de climaterio. En la

mujer en la etapa premenopáusica con irregularidades menstruales, la medición de FSH en fase folicular temprana (días 3º, 4º o 5º del ciclo) con valores de 15 mUI/ml o más permite presumir el diagnóstico. En mujeres con ciclos menstruales regulares o con valores de FSH y síntomas no típicos, debe medirse la HAM para hacer el diagnóstico.

## Conducta multi e interdisciplinaria de la mujer climatérica

### Control periódico. Prevención y pesquisa de patologías prevalentes

Cada vez más mujeres llegan a la posmenopausia y vivirán un tercio de su vida en deficiencia estrogénica prolongada, con las consecuencias ya enumeradas, las que convierten al climaterio en una etapa que debe ser abordada con interés sanitario. Por otra parte, es la edad de aparición de enfermedades crónicas y oncológicas por lo que el médico ginecólogo (considerado por la mujer como su médico de cabecera) y el médico generalista deben hacer un enfoque integral de estas mujeres, más allá de la solución de los síntomas específicos relacionados a la carencia hormonal.

Debe tenerse en cuenta, además del abordaje del estado menopáusico y el control ginecológico, la alta prevalencia en esta etapa de las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y otras enfermedades osteoarticulares, obesidad, diabetes, disfunciones tiroideas, cáncer de colon, enfermedades neurológicas cognitivas y el impacto psicosocial del climaterio.

Se recomienda control médico anual de la mujer climatérica, en el cual se deberá realizar interrogatorio, examen clínico, métodos complementarios y consejería. En el interrogatorio, además de lo



específico sobre el motivo de consulta y lo gónitomamario, se preguntará sobre factores de riesgo cardiovasculares, osteoporóticos y de cáncer de colon. El examen físico debe contemplar control de presión arterial, peso, índice cintura-cadera, examen de glándula tiroides, mamas, axilas, abdomen y examen genital. Los métodos complementarios a solicitar son mamografía, citología vaginal, colposcopia, laboratorio clínico con lipidograma y función tiroidea. La ecografía transvaginal y densitometría ósea son métodos sumamente útiles en esta etapa de la vida. Los datos obtenidos en el interrogatorio y examen físico pueden orientar hacia la solicitud de otros métodos complementarios. La consejería debe orientarse sobre los factores de riesgo cardiovasculares, la prevención de osteoporosis, la detección del cáncer de colon y la contención sobre el impacto psicosocial y la sexualidad.

De los aspectos mencionados, el más trascendente para el ginecólogo es la vigilancia mamaria, que debe realizarse según las siguientes pautas:

- Examen clínico y mamográfico anual.
- En caso de observarse aumento de densidad mamográfica, se recomienda realizar ecografía, ya que en conjunto (examen clínico, mamografía y ecografía mamaria) tienen una sensibilidad del 96 %.
- Si a pesar de utilizar los recursos arriba mencionados, continúan las dificultades para una correcta interpretación, se puede considerar resonancia magnética, la que sumada a los procedimientos anteriores, eleva la sensibilidad al 99,4 %.

Con frecuencia, el ginecólogo o generalista debe asistir a la mujer climatérica con otros especialistas a los efectos de la solución de sus problemas de salud, con un trabajo multi e interdisciplinario.

## Tratamiento

### Terapia hormonal y no hormonal en el climaterio: indicaciones, beneficios y riesgos

#### Terapia hormonal de la menopausia (THM)

##### *Principios generales*

La terapia hormonal de la menopausia (THM) debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (alimentación, actividad física, dejar de fumar y no abuso de alcohol, café, etcétera).

La THM debe de ser individualizada y personalizada de acuerdo a los síntomas, tomando en cuenta los antecedentes familiares, personales y expectativas de la mujer.

La THM incluye un amplio rango de productos hormonales y vías de administración, con riesgos y beneficios potencialmente diferentes, que deben ser informados a las mujeres en términos sencillos.

Las mujeres que experimentan una menopausia iatrogénica (ooforectomía) o espontánea antes de los 45 años y particularmente antes de los 40 años, están en una posición de riesgo para enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Ellas se beneficiarían de terapias hormonales, las que deben de ser administradas por lo menos hasta la edad de la menopausia (50 años).

La THM no debe ser recomendada sin una indicación precisa. Las mujeres que se encuentran bajo THM deben realizar al menos una consulta anual en la que se realizará la metodología mencionada anteriormente.

La prescripción temprana versus la tardía condiciona el efecto beneficioso de la THM.

Priorizan que, para maximizar los efectos beneficiosos de la THM sobre la enfermedad cardiovascular (ECV), minimizando los riesgos, se debe indicar la THM en la «ventana de oportunidad», iniciarla antes de los 60 años y/o con menos de diez años de menopausia y continuar por seis años o más.

### **Preparados hormonales**

La THM puede ser con estrógenos solos (TE) o asociados a progestágenos (TEP). Las dosis de ambas hormonas deberán ser ajustadas a las mínimas efectivas capaces de controlar adecuadamente sus síntomas. Los progestágenos deben ser adicionados a los estrógenos en todas las mujeres con útero para proteger el endometrio, ya que el uso de estrógeno solo puede inducir hiperplasia de endometrio y aumentar fuertemente el riesgo de cáncer de endometrio.

En mujeres con antecedentes de endometriosis, endometriosis activa o epilepsia, aunque no tengan útero, también el estrógeno debe estar asociado al progestágeno para evitar la recurrencia de las primeras y crisis de la última. También en el caso de hipertrigliceridemia primaria.

El estrógeno usado localmente por vía vaginal para tratar los síntomas de atrofia urogenital no requiere oposición con progestágeno.

La THM puede mantenerse por el tiempo que la mujer la necesite para el control de síntomas y mientras no surjan razones para suspenderla.

Otra molécula hormonal de síntesis utilizada como terapia hormonal es tibolona, que posee propiedades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas, según los diferentes tejidos sobre los que ejerce su acción. Es eficaz sobre los síntomas climatéricos y en prevención/tratamiento de

osteoporosis con la ventaja de disminuir la densidad mamaria. También protege el endometrio y sus efectos androgénicos mejoran el estado de ánimo y la libido. Como efecto no deseado puede descender la HDL-C.

Otro producto de probada eficacia pero que no está aún en Argentina, para el tratamiento hormonal es una combinación de un SERM (modulador selectivo del receptor estrogénico) con acción antiestrogénica denominado bazedoxifeno, combinado con estrógenos conjugados equinos.

### ***Indicaciones, beneficios y riesgos de la terapéutica hormonal***

El tratamiento hormonal debe tener una indicación objetiva, individualizada, con mínimos riesgos, con la mayor efectividad y basado en evidencias científicas.

### ***Indicaciones de terapia hormonal***

- Síntomas del síndrome climatérico de intensidad moderada o severa
- Síntomas por atrofia urogenital, de preferencia por vía local vaginal
- Prevención y/o tratamiento de osteoporosis
- Menopausia precoz, menopausia temprana

### ***Contraindicaciones de la THM***

- **Absolutas:** cáncer de mama y endometrio, enfermedad tromboembólica, disfunción hepática severa, sangrado genital de causa no determinada
- **Relativas:** litiasis biliar, migraña, epilepsia, lupus eritematoso diseminado, asma bronquial, mioma uterino, hipertensión arterial no controlada

**Vías de administración de terapia hormonal:** se puede administrar por vía oral o parenteral. Las variantes de esta última son la transdérmica con parches (actualmente no hay parches en nuestro país), la percutánea con gel, la intramuscular y la vaginal con óvulos y cremas. La ventaja de las parenterales es que la hormona no tiene primer pasaje hepático.

**Esquemas de administración de terapia hormonal:** el esquema más utilizado se denomina continuo que consiste en la administración del estrógeno solo (si no tiene útero) o la combinación de estrógeno con progestágeno (combinado) si lo tiene, en forma diaria o en días alternos. Se pueden usar otras variantes adaptándolas a las características personales de cada mujer o sus preferencias.

### **Beneficios de la terapia hormonal**

- **Síntomas vasomotores:** la TH es el recurso más efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Otros síntomas, como cambios en el estado de ánimo, problemas en los patrones de sueño y la disfunción sexual pueden mejorar durante la THM.
- **Osteoporosis menopáusica:** la THM es efectiva en la prevención de los desgastes óseos asociados con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con la osteoporosis, incluyendo las fracturas vertebrales y de cadera. Es una terapéutica de primera línea en mujeres posmenopáusicas que presentan un riesgo aumentado de fractura, particularmente antes de los 60 años y para la prevención de la pérdida ósea en mujeres con menopausia precoz y temprana. La iniciación de la THM con dosis habituales no se recomienda para prevención de fracturas luego de los 60 años.
- **Enfermedad cardiovascular:** existe evidencia de que la THM puede ser cardio-protectora si se la inicia a partir de la

menopausia y se la continúa durante los primeros años posteriores a ella.

- **Síntomas urogenitales:** los síntomas urogenitales son adecuadamente controlados por el estrógeno. El tratamiento a largo plazo usualmente es requerido, ya que los síntomas pueden recurrir con una discontinuación de la terapia hormonal local (THL).
- **Otros beneficios:** la THM tiene beneficios para el tejido conjuntivo, la piel, las articulaciones y los discos intervertebrales y reduce el riesgo de padecer cáncer de colon.

### ***Riesgos de la terapia hormonal***

El riesgo oncológico presenta la principal dificultad de la THM y se establece sobre dos tumores, caracterizados por su estrógeno-dependencia: cáncer de endometrio y cáncer de mama.

La administración prolongada de estrógenos, en relación directa a la dosis, es capaz de inducir hiperplasia y cáncer de endometrio, pero una oposición con progestágenos, en dosis y por tiempo suficiente, previene este efecto con un 99 % de seguridad. De esta manera, siempre que la mujer no esté histerectomizada, se deberá utilizar un esquema de THM combinado de estrógeno y progestágeno. Cuando la mujer no tenga útero porque ha sido histerectomizada, y por lo tanto no existe endometrio para proteger, se usará solamente estrógeno. La relación estrógeno-hiperplasia-cáncer de endometrio obliga al médico que indica THM a efectuar la vigilancia endometrial. Esta vigilancia debe basarse en el control de la metrorragia que pudiera producirse durante el uso de THM, la medición del grosor endometrial por ecografía vaginal y su eventual estudio histológico.

La THM aumenta levemente el riesgo de cáncer de mama en relación directa al tiempo de uso, sin embargo, en el estudio Women Health Initiative (WHI), en la rama de pacientes que habían recibido estrógenos solos, hubo disminución del riesgo relativo de cáncer de mama. Debe realizarse vigilancia mamaria pre e intra tratamiento, a los efectos de detectar precozmente las alteraciones que pudieran producirse.

## Terapéutica no hormonal del climaterio

**Medidas generales para evitar sofocos:** evitar disparadores de síntomas (estrés, alcohol, alimentos condimentados), descansar en ambientes frescos y ventilados, usar ropa de fibra natural cómoda, ejercicios de respiración abdominal lenta y profunda, alimentos ricos en soja, caminatas de 30 minutos por día.

**Hábitos de vida saludables:** dieta sana rica en lácteos, equilibrada en frutas, verduras, cereales, proteínas, hidratos de carbono, hiposódica, hipograsa e hipo o normocalórica, actividad física, exposición al sol en horarios adecuados. Se sugiere dosar la vitamina D y se existen valores inferiores a 30 ng/ml, suplementarla.

**Isoflavonas de soja:** son fitoestrógenos o estrógenos naturales que pueden tener un efecto placebo en la atenuación de los sofocos.

**Fármacos no hormonales:** las drogas ansiolíticas, antidepresivas y los antagonistas dopaminérgicos pueden utilizarse para disminuir los sofocos y los síntomas psicoafectivos. Cuando el objetivo terapéutico es únicamente la prevención y tratamiento de osteoporosis, existe un menú variado de drogas tan eficaces como el estrógeno, como calcio, vitamina D, bifosfonatos y denosumab.

La transición a la menopausia y la menopausia son etapas muy importantes para las intervenciones médicas y la comprensión de los desafíos personales.

## Consideraciones finales

Las mujeres exigen más información sobre la menopausia de la que reciben. El conocimiento previo de la menopausia a menudo conduce a una actitud más positiva, y a enfrentarse también de esta manera a los síntomas de la menopausia. Entender la naturaleza de los posibles riesgos del déficit estrogénico ayudará a la prevención, detección y tratamiento. Sin embargo, es necesario que las mujeres accedan a una información que no solo sea completa, sino también creíble y confiable. Para participar en la toma de decisiones compartida, tanto ella como su médico deben estar bien informados. Sin embargo, es difícil ayudar a las mujeres con síntomas de la menopausia a tomar las decisiones apropiadas con respecto a cualquier tipo de tratamiento si la formación en el manejo de la menopausia es a menudo inadecuada. Las sociedades científicas, responsables de la gestión del conocimiento, deben facilitar que los profesionales sanitarios se familiaricen con las opciones de tratamiento para los síntomas de la menopausia a través de una capacitación clínica apropiada.

## Bibliografía

- (1) BLÜMEL JE, CHEDRAUI P, BARON G, BELZARES E, BENCOSME A, CALLE A, et al. COLLABORATIVE GROUP FOR RESEARCH OF THE CLIMACTERIC IN LATIN AMERICA (REDLINC). Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: A



- detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012;15(6):542-551. <<https://doi.org/10.3109/13697137.2012.658462>>
- (2) GARCÍA ALBARRACÍN A, ÑAÑEZ M. Climaterio y síndrome génito-urinario. En DM y ERC. Capítulo 6, parte 10. *Diabetes mellitus y riñón. Enfoque transdisciplinario*. 1º ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2022.
  - (3) ÑAÑEZ M. Falla ovárica prematura. En: *Tratado de Reproducción Humana: fisiopatología, fertilización asistida, reprogenética y aplicaciones clínicas*. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, 1º ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ascune; 2020; pp. 555-569.
  - (4) PALACIOS S, NAPPI RE, BRUYNIKS N, PARTICCO M, PANAY N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-291. <<https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>>
  - (5) ÑAÑEZ M. Síndrome Génitourinario. En: *Climaterio. Lo que hay que saber*. 1º edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ASCUNE; 2019; pp. 213-222.
  - (6) PALACIOS S, NAPPI RE, SHAPIRO M, ROBERTO DE MELO N, OSORIO WENDER MC, FERNANDES CE, PARDINI D, BONASSI MACHADO R, KULAK JR J, CELIS GONZÁLEZ C, MARTINO MT, PIZZI RR, VILLASECA P, STORCH E, DANCKERS LF, HERNÁNDEZ BUENO JA. An individualized approach to the management of vaginal atrophy in Latin America. *Menopause*. 2019;26(8):919-928. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001368>>
  - (7) BAQUEDANO L, SÁNCHEZ S, AZNAR T, CANELO MJ, ESCRIBANO JJ, GONZÁLEZ S, IGLESIAS E, JAIMES J, MANUBENS M, PUY J, MENDOZA N, SÁNCHEZ-BORREGO R, PALACIOS S. Síndrome genitourinario de la menopausia, *MenoGuía AEE*. Primera edición 2020.
  - (8) FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FASGO). Consenso FASGO: 2016 Estado actual del tratamiento en Climaterio. <[http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso\\_Ginecologia\\_TRATAMIENTO\\_EN\\_CLIMATERIO.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Ginecologia_TRATAMIENTO_EN_CLIMATERIO.pdf)>
  - (9) COBIN RH, GOODMAN NF, AACE REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY SCIENTIFIC COMMITTEE. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement On Menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-880. <<https://doi.org/10.4158/ep171828.ps>>
  - (10) MONSALVE C, REYES V, PARRA J, CHEA R. Therapeutic management of climacteric symptomatology. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(1):43-50. <<https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2057>>
  - (11) THE NAMS 2017 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT ADVISORY PANEL. Position Statement. The 2017 hormone therapy position statement of The North

- American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>>
- (12) FAIT T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. <<https://doi.org/10.7573/dic.212551>>
- (13) CANO A, REES M, SIMONCINI T. Comments on the USPSTF draft recommendation statement on menopausal hormone therapy: Primary prevention of chronic conditions. *Maturitas*. 2018;107:A1-A2. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.09.002>>
- (14) LOBO RA, PICKAR JH, STEVENSON JC, MACK WJ, HODIS HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254:282-290. <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005>>
- (15) SÁNCHEZ BORREGO R, LLANEZA P, MENDOZA N, COMINO R, FERRER J, BAQUEDANO L, et al. AEEM-SEGO Position statement on menopausal hormone therapy. *Progr Obstet Ginecol*. 2018;61(3):232-236. <<http://dx.doi.org/10.20960/j.pog.00094>>
- (16) BABER RJ, PANAY N, FENTON A, IMS WRITING GROUP. 2016 IMS Recommendations on middle-aged women's health and menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. <<https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>>
- (17) DE VILLIERS TJ, HALL JE, PINKERTON JV, PÉREZ SC, REES M, YANG C, PIERROZ DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-155. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.001>>
- (18) MARJORIBANKS J, FARQUHAR C, ROBERTS H, LETHABY A, LEE J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004143.pub5>>
- (19) PICKAR JH, BOUCHER M, MORGENSTERN D. Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review. *Menopause*. 2018;25(9):1033-1045. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001095>>
- (20) PALACIOS S, MEJÍA RÍOS A. Bazedoxifene/conjugated estrogens combination for the treatment of the vasomotor symptoms associated with menopause and for prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Drugs Today*. 2015;51(2):107-116. <<https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.2.2281023>>
- (21) ÑAÑEZ M. Una nueva alternativa al tratamiento hormonal. *Climaterio. Lo que hay que saber*. 1º edición 2019; pp. 583-588.
- (22) JURADO LÓPEZ A, LLANEZA COTO P. Menoguía TSEC. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), junio 2017.

- (23) GOLDSTEIN SR. Selective estrogen receptor modulators and bone health. *Climacteric*. 2022;25(1):56-59. <<https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1936485>>
- (24) COOPER J. Examining factors that influence a woman's search for information about menopause using the socio-ecological model of health promotion. *Maturitas*. 2018;116:73-78. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.013>>
- (25) LANGER RD, HODIS HN, LOBO RA, ALLISON MA. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3-10. <<https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1851183>>



# El nuevo rol de la vitamina D

**JOSÉ LUIS MANSUR**

CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA Y OSTEOPOROSIS (LA PLATA)

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

A diferencia de otras vitaminas presentes en muchos alimentos, la principal fuente de la vitamina D es la síntesis que se realiza en la piel ante la exposición a la radiación solar ultravioleta, mientras que solo está presente en algunos peces de mar. El descubrimiento de que existen receptores para vitamina D en todo el cuerpo, y las enzimas necesarias para la síntesis de la hormona activa 1-25(OH<sub>2</sub>) VitD (o calcitriol), resultó un hito inesperado.

## Palabras clave

Vitamina D; colecalciferol; enfermedades.

## Introducción

Existen temas en el conocimiento médico que cambian con el tiempo. Un ejemplo es la función de la vitamina D. La historia comenzó en la Revolución Industrial, primero en Londres, y luego en otras ciudades de Inglaterra y Estados Unidos, cuando se instalaron fábricas, y la población rural se instaló en las ciudades. Al vivir bajo smog y sin sol, los chicos experimentaban dolor y deformidad de piernas. Había surgido una nueva enfermedad: el raquitismo. Se trató exponiéndolos al sol o con aceite de hígado de bacalao, sin saber que la sustancia que la mejoraba (y prevenía) era la vitamina D. Cuando quedó claro que la causa era su déficit, se estableció que con una dosis (que ahora decimos que es muy baja) de 200-400 UI/día, o un nivel sérico de 25VitD de 10 ng/ml, alcanzaba para prevenir o mejorar esta patología.

Durante la primera mitad del siglo XX se comenzó a tratar a los pacientes con tuberculosis con buena nutrición, vida sana y exposición al sol.

En algunos lugares funcionaban sanatorios especializados en el tema, como el Hospital Santa María de la Punilla, cerca de Cosquín, en Córdoba. Hemos visto sus ruinas y viejas fotos donde los pacientes estaban recostados en las camas ubicadas en amplios pasillos, expuestos al sol (¡ese era el tratamiento!). De igual modo, en el libro *La montaña mágica*, el escritor Thomas Mann (premio Nobel de Literatura) describió la vida diaria de pacientes con esta afección que estaban en un hospital en lo alto de las montañas de los Alpes.

El descubrimiento de las drogas isoniacida y estreptomina, aproximadamente en 1950, marcó el comienzo del fin de esos institutos médicos.<sup>(1)</sup>

Pasaron casi doscientos años hasta que surgió el interés por la osteoporosis. Entonces se estableció que 200-400 UI/día no optimizaban la absorción de calcio intestinal. Posteriormente se confirmó que 800-1.000 UI/día eran necesarios (o sus equivalentes semanal o mensual), y un nivel de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) o de 30 ng/ml para la Endocrine Society y la mayoría de los investigadores en el tema. El parámetro que se buscó para establecer ese dato fue el nivel de parathormona (PTH), por lo que queda muy en claro que ese valor de corte es para la salud ósea y muscular, pero no para las nuevas asociaciones con otras enfermedades no óseas.

El descubrimiento de que existen receptores para vitamina D en todo el cuerpo, y las enzimas necesarias para la síntesis de la hormona activa 1-25(OH<sub>2</sub>) VitD (o calcitriol) resultó un hito inesperado. La síntesis de esta hormona dejó de ser exclusivamente renal y con el fin de mantener la homeostasis fosfocálcica. Muchos mecanismos (secreción de PTH, reabsorción renal y vitamina D) sirven para asegurar una prioridad del cuerpo humano, que es «mantener calcemia normal». Esto era lo sabido, lo conocido.

Pero la síntesis de calcitriol en otros órganos, que permite alcanzar niveles intracelulares mucho mayores que los sanguíneos (y que no podemos medir), es lo que permite plantearnos esta nueva paradoja y el cambio de función de la vitamina D. Se descubrió entonces una asociación sorprendente entre la deficiencia de vitamina D y numerosas enfermedades,<sup>(1)</sup> desde el cáncer a todas las afecciones autoinmunes. Esto se encuentra en estudios con dosajes de 25VitD y también en observaciones ecológicas que demuestran que estas enfermedades son más frecuentes a mayor latitud, norte o sur, es decir a mayor lejanía del ecuador, donde la irradiación solar es menor. Tanto la diabetes mellitus

tipo 1 (DM1), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoidea, entre otras, son más comunes a mayor latitud o presentan más recaídas en invierno como la EM2-4. Pero «asociación» no confirma que algo sea la causa, ya que hacen estudios de suplementación con vitamina D «contra placebo» para confirmar que puede ser útil como prevención o tratamiento. Pero volveremos a este aspecto más adelante.

## Fuentes y metabolismo de vitamina D

A diferencia de otras vitaminas presentes en muchos alimentos, la principal fuente es la síntesis que se realiza en la piel ante la exposición a la radiación solar ultravioleta, mientras que solo está presente en algunos peces de mar. Eso explica que las determinaciones en sangre de vitamina D muestren resultados generalmente bajos en invierno en la mayoría de la población y muy variables en verano, de acuerdo al estilo de vida y hábitos de los individuos.

¿De qué depende la producción de vitamina D en el organismo? La producción de vitamina D se realiza en la piel a partir de la acción de los rayos ultravioletas sobre el 7-dehidrocolesterol existente en la piel. De esta forma se transforma en colecalciferol (la vitamina D «madre»), que ingresa al torrente sanguíneo y circula unido a la proteína transportadora de vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). El nivel del precursor 7-dehidrocolesterol en la epidermis va disminuyendo con los años, y Holick demostró, en 1985, que un individuo de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce un 25 % de la vitamina D que una persona de 20 años; en 1989 señaló que el nivel sérico era mucho menor en ancianos que en jóvenes ante igual exposición.

Un factor fundamental en la producción de vitamina D es la cantidad de melanina existente en la piel, ya que las personas con mayor contenido (raza negra) requieren exposiciones más prolongadas al sol para sintetizar la misma cantidad de colecalciferol. De igual manera, las cremas con un factor de protección superior a 8 reducen la capacidad de la piel para producir vitamina D en un 95 %, y las que tienen factor de protección 15 en más del 98 %.

Los otros factores, obvios y fundamentales, son la latitud en la que se vive y la estación del año, ya que los rayos solares inciden en la Tierra con distinto ángulo, y son mucho más oblicuos en invierno. Está también claro que las determinaciones de vitamina D en la población son menores a mayor latitud, es decir a mayor distancia del ecuador.

Algunas leches están fortificadas pero con una cantidad de vitamina D sumamente baja (40 UI/100 ml).

La vitamina D sufre dos pasos químicos que la activan: es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxi vitamina D (25OHD<sub>3</sub>) y luego ésta en el riñón por la 1-alfa-hidroxilasa a 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, el metabolito activo. Existe también producción en otros órganos, además del riñón, ya que se ha demostrado la presencia de la enzima y producción de 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en múltiples tejidos.

### **Enfermedades que se asocian a deficiencia de vitamina D**

Las afecciones que son más frecuentes ante el déficit son numerosas, integrando la lista enfermedades la diabetes, hipertensión, cáncer (especialmente de mama y colon), autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea), infección respiratoria, digestivas (colitis ulcerosa y Crohn), dermatológicas (dermatitis atópica, psoriasis, vitiligo), oftalmológicas



(uveítis), neurológicas (esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer), psiquiátricas (autismo, esquizofrenia), ginecológicas y obstétricas (diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro, pérdida recurrente de embarazos).

## **Estudios de suplementación contra placebo para prevenir o mejorar afecciones no óseas («no clásicas»)**

Son escasos y originalmente se realizaron con dosis bajas o por poco tiempo. Finalmente, dos grandes investigaciones demostraron falta de efecto benéfico: el «Estudio vital sobre enfermedad cardiovascular y cáncer»<sup>(5)</sup> y el «D2D en el paso de prediabetes a diabetes».<sup>(6)</sup> ¿Cuál fue el error? Extraer conclusiones cuando se realizaron en la población general, sin déficit. El promedio de 25VitD basal fue 30 ng/ml en el primero y 28 ng/ml en el segundo. Suplementaron con vitamina D a gente que tenía suficiente. Pero la gran noticia es el re-análisis de ambos estudios: el D2D con otra nueva metodología, promediando el 25VitD de cada año del estudio. Y así demostraron que los sujetos que mantuvieron una media mayor de 40 ng/ml tuvieron una incidencia de paso a diabetes del 50 % en comparación con los que la presentaron entre 20 y 30 ng/ml.<sup>(7)</sup> Y un re-análisis del Vital encontró que aparecieron menos enfermedades autoinmunes en el grupo suplementado que en el placebo, es decir pareciera que una dosis alta prevendría enfermedades autoinmunes.

Es más que interesante, además, encontrar que las afecciones relacionadas con el déficit de vitamina D son las mismas que con la alteración de la microbiota,<sup>(8)</sup> ya que se van conociendo los mecanismos por los cuales la vitamina, a través de sus acciones sobre la inmunidad,

puede mejorar el microbioma porque es responsable de la función de barrera del epitelio y de la modulación del sistema inmune intestinal.<sup>(9)</sup>

## Vitamina D y COVID-19

Las hipótesis enunciadas a comienzos de la pandemia acerca de si tener un nivel elevado de 25OHD ayudaría a prevenir o a que esta afección fuera más leve fueron confirmadas en numerosos estudios. Los mecanismos por los cuales se explica esta acción son dos: 1) mejora de la inmunidad; 2) inhibición del sistema renina-angiotensina estimulando a la enzima ACE 2, que es la que lleva a la producción de angiotensina 1-7, que es vasodilatadora, acción opuesta a la clásica angiotensina, producto de enzima ACE.

Pensamos entonces que quizás existan tres funciones distintas de la vitamina D a lo largo de la historia, cada una con distinta dosis sugerida para prevenir o tratar esas patologías, y un diferente nivel sérico deseable: 1) el raquitismo se trataba con muy poca dosis; 2) para la osteoporosis es sencillo alcanzar un nivel de 30 ng/ml con diferentes posologías: diaria, semanal, mensual y en algunos casos más espaciadamente; nunca es redundante recordar que si existe deficiencia se debe primero tratar con una dosis «de carga» mayor y luego pasar a la dosis «de mantenimiento»;<sup>(10)</sup> 3) en caso de confirmarse la utilidad de suplementar para prevenir y/o disminuir la gravedad de las enfermedades autoinmunes, cáncer, esclerosis múltiple y otras, esto no se logrará con las dosis usadas para osteoporosis ni con un nivel de 30 ng/ml, sino mucho mayores.<sup>(10)</sup>

## Conclusiones

No se sabe cómo terminará esta historia.

Esta hipótesis, en caso de confirmarse, abriría expectativas más que atractivas para la salud de la población.

## Bibliografía

- (1) MANSUR JL, TAJER C, MARIANI J, INSERRA F, FERDER L, MANUCHA W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):267-277. <<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>>
- (2) MANSUR JL, OLIVERI B, GIACOIA E, FUSARO D, COSTANZO PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900. <<https://doi.org/10.3390/nu14091900>>
- (3) MANSUR JL. El rol de la Vitamina D. *Actualización en Nutrición.* 2021;22(4):101-102.
- (4) MANSUR JL. La Vitamina D prevendría la diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2021;58(4):45-49. <<https://raem.org.ar/docs/raem-58-4-45-49.pdf>>
- (5) MANSUR JL. Vitamina D, sus Acciones «No Clásicas» y su Utilidad en la Pandemia del COVID-19. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2020;40(4):330-340.
- (6) GIACOIA EG, COSTANZO PR, MANSUR JL. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2019;56(4).
- (7) PITTAS AG, DAWSON-HUGHES B, SHEEHAN P, ET AL. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>>
- (8) DAWSON-HUGHES B, STATEN MA, KNOWLER WC, NELSON J, VICKERY EM, LEBLANC ES, NEFF LM, PARK J, PITTAS AG; D2D RESEARCH GROUP. Intratrial Exposure to Vitamin D and New Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2916-2922. <<https://doi.org/10.2337/dc20-1765>>

- (9) MANSON JE, COOK NR, LEE IM, CHRISTEN W, BASSUK SS, MORA S, ET AL. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>>
- (10) HAHN J, COOK N, ALEXANDER E, FRIEDMAN S, BUBES V, WALTER J, KOTLER G, LEE I, MANSON J, COSTENBADER K. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acid Supplementation and Prevention of Autoimmune Disease in the VITAL Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10).



# Medicina del envejecimiento

## Ginecología geriátrica

**ORLANDO A. FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

### Resumen

La incorporación de la Ginecología Geriátrica o Ginecogeriatría a las estructuras y soportes de atención de la salud de la mujer adulta mayor involucra un compromiso impostergable en este ciclo vital. La expectativa de vida creciente, la transculturación y la renovación ininterrumpida de los mecanismos de investigación sobre envejecimiento permiten afirmar que la inserción de esta disciplina tiende a generalizarse y aplicarse en numerosas instituciones de Medicina de la Mujer. En el presente capítulo se analiza un programa de cuidados primordiales de la salud de la mujer adulta mayor y su posibilidad de replicación en diferentes centros de salud.

### Palabras clave

Envejecimiento; ginecología geriátrica; mujer adulta mayor.

## Introducción: Envejecimiento de la mujer

La clásica definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), extendida a la mujer que comienza a envejecer, se complementa con el concepto de *continuidad del envejecimiento*.

Simplemente es un proceso ininterrumpido y continuo.

Pero es imprescindible analizar los ciclos vitales previos para, de esa manera, entender la mejoría de su salud desde estrategias de prevención primaria y secundaria en esta última etapa de su vida.

Otro requisito es que las mujeres de todo el mundo cuenten con oportunidades de defender sus intereses en materia de salud y de participar en programas de desarrollo para estudiar los problemas que hayan identificado.

Únicamente mediante este enfoque de la definición de salud se valorarán debidamente los distintos aspectos de ésta en relación con la importancia dada a cada uno por las mujeres al envejecer. Existen grandes diferencias en el curso de la vida de las mujeres que envejecen en países con distintos niveles de desarrollo, y las transiciones a lo largo de la vida varían de manera correspondiente

El envejecimiento o senescencia conlleva una serie de eventos a consecuencia de la acción deletérea que imprimen, entre otros:

1. Las alteraciones del sistema inmunológico
2. La disminución de la medida fisiológica de la capacidad del organismo para extraer O<sub>2</sub> del aire y llevarlo al sistema circulatorio
3. La atrofia multiorgánica
4. El incremento de incidencia de patología neoplásica

Otros factores determinantes del envejecimiento establecen la relación en los procesos evolutivos, como determinantes celulares (généticos o no), la acción de los radicales libres o especies reactivas de oxígeno, alteraciones de las proteínas y, fundamentalmente, la expresión de la privación de los estrógenos.

El sistema inmunitario experimenta sucesos complejos de reorganización y aparecen mecanismos homeostáticos de compensación, así como alteraciones funcionales, lo que constituye un continuo en el proceso de desarrollo del sujeto. Al conjunto de dichos cambios se lo conoce como inmunosenescencia.

La población envejece en todo el mundo con más rapidez que en el pasado, y esta transición demográfica afectará casi todos los aspectos de la sociedad.

El mundo se ha unido en torno a la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: todos los países y partes interesadas se han comprometido a no dejar a nadie desatendido y se han propuesto garantizar que todas las personas puedan realizar su potencial con dignidad e igualdad, y en un entorno saludable.

Es menester un decenio de acción mundial concertada sobre el Envejecimiento Saludable. En el mundo hay ya más de mil millones de personas que tienen 60 años o más, la mayoría de ellas en países de ingresos bajos y medianos. Muchas de esas personas no tienen siquiera acceso a los recursos básicos necesarios para una vida plena y digna. Muchas otras se enfrentan a numerosos obstáculos que les impiden participar plenamente en la sociedad.

La importancia de los cuidados primordiales de la salud de la mujer adulta mayor no debe subestimarse en los Programas de Promoción y Prevención de la Salud.

Si la expectativa de vida crece, y la inserción biopsicosocial de la mujer la acompaña, debe continuarse su atención en todos los aspectos.

Al ginecólogo le compete la responsabilidad de su asistencia mediante las normas y criterios que le confiere la Ginecología Geriátrica.

## Epidemiología

Según la propia OMS, en los últimos años se ha visto un incremento del porcentaje de la población adulta mayor en todo el mundo, por lo que se ha puesto en debate lo que las sociedades de geriatría consideran como vejez. Se espera que para el 2050 el porcentaje de adultos mayores sea del 22 % en todo el mundo, lo cual es una cifra bastante alta si consideramos el 12 % actual.

La OMS actualmente promueve políticas que permiten:

- El acceso a los servicios de atención de salud primaria
- Prevención de enfermedades no transmisibles
- La creación de ambientes adaptados a los adultos de edad avanzada
- Mejora de las mediciones, el seguimiento y la comprensión de la salud en el adulto mayor

Si bien la esperanza de vida femenina es mayor, en las edades adultas el contraste es creciente.



Se entiende por envejecimiento poblacional o demográfico al proceso de transformación de la estructura de edad de la población por el cual aumenta la proporción de personas en edades avanzadas.

Internacionalmente se considera que una población es envejecida cuando el grupo de edad de 65 años y más, supera el 7 % de la población total. En el año 1980 en nuestro país, la población de 65 años y más representaba el 8,2 % de la población total.

En el año 2001 este porcentaje ascendió al 9,9 % siempre con predominio femenino. En la Ciudad de Buenos Aires, con la estructura más envejecida, este valor era algo mayor a 17 %.

El envejecimiento demográfico es el resultado del avance de la transición demográfica, es decir, el tránsito de regímenes de elevados niveles de mortalidad y fecundidad hacia otro de niveles bajos y controlados.

En la Argentina las características epidemiológicas (morbimortalidad, prevalencia de enfermedades, esperanza de vida, etc.) en la población de 65 años y más, comparten la situación general que se observa en la región. No obstante, existen una variedad de aspectos que reflejan la heterogeneidad de nuestro vasto territorio nacional. No omitamos que Argentina posee una geografía y una demografía variables, por lo que se puede decir que así como el envejecimiento biológico aumenta el riesgo de enfermedades crónicas (cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias crónicas y reumáticas, cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y demencias), también aumentan los efectos acumulativos de los factores de riesgo relacionados tanto con los estilos de vida como con el medio ambiente físico y social, reforzando la carga de la enfermedad y la magnitud del problema en términos individuales y colectivos.

## El porqué de la ginecología geriátrica

**HUGH BARBER** sostiene que la ginecología geriátrica se dedica a la prevención, al diagnóstico, a la atención y al tratamiento de las enfermedades que tienen origen o que afectan al aparato genital de la mujer mayor.

Uno de los médicos que las mujeres visitan con mayor regularidad es el ginecólogo. Gracias a las revisiones ginecológicas es posible prevenir y solucionar enfermedades. Estas son las pruebas que realizará el ginecólogo en una revisión rutinaria.

### Desarrollo de un Programa de Ginecología Geriátrica

El fundamento de un Programa de Cuidados Primordiales Ginecológicos de la Mujer Adulta Mayor tiene como objetivos:

- Reconocer las patologías y/o problemas de salud que afectan progresivamente a las mujeres al envejecer, si no se tratan.
- Identificarlas y su incidencia sobre la independencia así como sobre la mortalidad.
- Evitar por medio de la prevención primaria a lo largo de toda la vida y de la prevención secundaria en la tercera edad.
- Tratar en gran parte, a través de medidas de asistencia sanitaria básica, incluida la enseñanza de cómo cuidarse a uno mismo.
- Reconocer los problemas prevalentes de salud en adultas mayores.
- Analizar el aumento de prevalencia de enfermedades crónicas.
- Racionalizar políticas sobre la medicalización de lo normal.
- Evitar la tendencia a la discriminación y subestimación de la mujer adulta mayor.

Un Programa de Ginecología Geriátrica deberá aspirar a evitar el crecimiento de la morbimortalidad especialmente en patologías que sin un control periódico continuarán su curva ascendente.

Los parámetros a seguir en la consulta ginecológica de la mujer adulta mayor aplican de la misma manera que en la consulta habitual, pero exigen una mirada hacia:

- la oncología ginecológica
- la mastología
- la patología del piso pelviano con la prevalencia de incontinencia de orina e infección urinaria recurrente
- los trastornos del metabolismo fosfocálcico
- las infecciones genitales

No omitir la sexualidad en el envejecimiento respetando y colaborando en los planteos de cada paciente, entendiendo que cada caso es una situación individual y cada paciente amerita ser escuchada y asistida como receptora de nuestros cuidados profesionales.

Los ítems descriptos forman parte de una gama de procesos funcionales y orgánicos que impactan en la calidad de vida de las mujeres adultas mayores.

## **Periodicidad de controles**

Si bien no puede establecerse una periodicidad en términos estrictos, sí es recomendable que la mujer adulta mayor acceda tanto a los exámenes clínicos como a los ginecológicos.

Sin duda que la salud integral de la mujer involucra el aspecto ginecológico, sumamente relevante, y es menester en la oportunidad practicar la revisión correspondiente como parte del control periódico.

En el proceso de envejecimiento activo deberán optimizarse las oportunidades para la salud, la participación y la seguridad, mejorando la calidad de vida a medida que se envejece.

Los programas de promoción de salud en adultos mayores significan además:

- Incrementar la actividad física; sostener el autocuidado y la capacidad de desarrollar sus actividades en forma independiente; promocionar los contactos sociales y prevenir uno de los síndromes geriátricos más frecuentes, especialmente en mujeres, como las caídas.
- Disminuir la institucionalización, que es un gran problema en la tercera edad.

Las principales barreras para la promoción de salud están dadas por la estructura del servicio de salud a nivel del primer nivel de atención. Lamentablemente, con frecuencia, la exigencia para cumplir las metas para la población destinada a las prestaciones no siempre cubre lo necesario y el recurso humano es deficitario.

## Niveles de prevención

Las actividades de prevención primaria se dirigen a fomentar la actividad física, la nutrición equilibrada, la estimulación cognitiva y el desarrollo y mantención de las redes sociales, que son fundamentales

para lograr la independencia y mantener el estado de salud y la calidad de vida de los adultos mayores, entendiendo por redes sociales no sólo su familia, sino también su comunidad.

En la prevención secundaria, es importante efectuar un *screening* o tamizaje cada vez que la adulta mayor acuda al servicio de urgencia o a la atención primaria.

La prevención terciaria se hace a través de la valoración geriátrica, un elemento muy importante que se caracteriza por ser multidisciplinario y multifactorial, y mediante la rehabilitación, en aquellos casos en que sea necesaria.

## Conclusiones

La senescencia involucra procesos ligados a la patología prevalente ginecológica. La oncología ginecológica y mamaria tienen un rol importante a la hora de detectar y tratar la patología inherente.

La disminución de la morbimortalidad de la mujer adulta mayor está en relación directa con la implementación y continuidad de las acciones de prevención de la patología prevalente de este ciclo vital e implica un compromiso del equipo de salud que se expresa en modelos de prevención y en su sustentabilidad.

La integración de la Ginecología Geriátrica a las demás especialidades requiere de su participación regular.

## Bibliografía

- FERNÁNDEZ BALLESTEROS R, MACIA ANTON A. Calidad de vida en la vejez. *Intervención Psicosocial*. 1993;11(5).  
<<https://www.copmadrid.org/webcopm/publicaciones/social/1993/vol2/arti7.htm>>
- FOLBRE N. Measuring Care: Gender, Empowerment, and the Care Economy. *J Human Develop*. 2006;7(2):183-199. <<https://doi.org/10.1080/14649880600768512>>
- GARCÍA R, BOTELLO G. *Práctica de la Geriatría*, 3º ed. McGraw Hill; 2015.
- MAYA JD. Farmacocinética: absorción y distribución. *Medwave*. 2007;7(4).  
<[doi:10.5867/medwave.2007.04.3449](https://doi.org/10.5867/medwave.2007.04.3449)>
- MERCHANT J, GRIFFIN B, CHARNOCK A. Sport and Physical Activity, The Role of Health Promotion. New York; 2001.
- MITCHELL M, KEMP J. Quality of life in assisted living homes: A multidimensional analysis *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000;55(2):117-127.  
<<https://doi.org/10.1093/geronb/55.2.p117>>
- SALVAREZZA L. *La vejez. Una mirada gerontológica actual*. Compilado. Colección Psicoanálisis y Tercera Edad. Edit. Tekne; 2000.
- VASALLO O, SELLANES M. La Salud en la Tercera Edad. En: Secretaría de la Tercera Edad y Acción Social. Informe Sobre Tercera Edad en la Argentina. Buenos Aires; 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Active Ageing: A Policy Framework; 2002.  
<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Health and ageing: a discussion paper; 2001.  
<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66682>>



# Sexualidad en el envejecimiento

**RAQUEL ZULEMA KRAKOVER**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La sexualidad es un derecho humano que debe ser considerado, respetado y formar parte de los programas de prevención de la salud de la mujer. En este capítulo se plantea su análisis desde una perspectiva médico-social y se enfatiza en el abordaje interdisciplinario de una situación no siempre visibilizada en la sociedad. Asimismo se describen las herramientas, tanto desde lo terapéutico como desde las políticas de salud para su abordaje adecuado.

## Palabras clave

Actitud sexual; actividad sexual; envejecimiento; sexualidad; genitalidad; comportamiento sexual; salud sexual geriátrica; asistente terapéutico sexual.

## Introducción

El conocimiento lleva luz y entendimiento a cualquier problemática en la vida del ser humano; el desconocimiento lleva a actitudes de ocultamiento, imprimiendo a la temática mitos y prejuicios que recaen sobre las personas con estereotipos que llevan a discriminarlo dentro de la sociedad misma.

La sexualidad, sobre todo en las personas mayores, es una de las temáticas que no escapa a ello.

Históricamente, la sexualidad durante los siglos XVII y XVIII estuvo centrada especialmente en la represión, grandes prohibiciones como la evitación del cuerpo, el pudor en el lenguaje expresado y escrito, etc. A cualquier manifestación sexual de las personas mayores se la encuadraba como actitudes pecaminosas, etiquetándolos como perversos sexuales.

A comienzo del siglo XIX, con el avance científico, psicológico y médico llega un rayo de luz para el conocimiento de la sexualidad. Se le da importancia a la higiene, al cuidado del cuerpo y a sus enfermedades; quedando hasta la actualidad algunos resabios de esas perversiones sexuales. Llegando al siglo XXI (siglo del envejecimiento saludable), una de las necesidades básicas de las personas mayores es la salud. La sexualidad se considera como el impulso vital esencial que acompaña a cada ser humano desde el nacimiento hasta el fin de sus días (Organización Social de la Salud), por lo tanto la sexualidad en las personas mayores es una necesidad y también debemos considerarlo un derecho. El ejercicio de una sexualidad saludable es una necesidad, pero también un derecho que tienen las personas mayores.



## Estadísticas

El aumento de la expectativa de vida, y la disminución en la tasa de natalidad ha hecho que el envejecimiento tome notoriedad, y la concepción de las personas mayores cambie asumiendo un papel más activo en la sociedad en condiciones de igualdad, integración y participación.

### Expectativa de vida promedio

Las estadísticas hoy nos muestran que la expectativa de vida promedio mundial es de 75 años (2019).

En Argentina, la expectativa de vida es de 76,67 años (2019).

En mujeres es de 80 años y en los varones de 73,24 años.

En la Capital Federal en las mujeres es de 79,4 y en varones de 78,3 años.

Porcentaje (%) de adultos mayores en distintas poblaciones:

En Argentina, el 15,5 % del total de la población pertenece a la población de personas mayores, con una proyección para el año 2050 del 22 % (2019, INDEC).

En la población de la Capital Federal el porcentaje de adultos mayores fue del 16 % (2019, INDEC).

Dentro de la población europea, el porcentaje de personas mayores fue de un 16 % del total de la población (2019).

El impacto económico y social de la longevidad hizo que a las personas mayores se las conceptualizara en situación de vulnerabilidad frente al poder de la producción, fortaleza y salud de los sectores jóvenes, discriminando y considerándolos en todos los aspectos de sus vidas como

discapacitados, incapaces de llevar una vida sexual saludable y acorde a sus posibilidades.

Hoy hay un cambio de paradigma en la concepción sobre las personas mayores, asumiendo estas un papel más activo dentro de la sociedad.

Los principios de la ONU a favor de las personas de edad y los documentos aprobados en la segunda asamblea mundial sobre el envejecimiento, celebrado en la ciudad de Madrid (2002) han marcado avances en el reconocimiento de los derechos de las personas mayores. La convención fue adoptada por la Organización de Estados Americanos (OEA) en su Asamblea General de 2015 y ratificada por Argentina en mayo del 2017, mediante la ley 27.360, siendo la Argentina uno de los primeros países en firmar el documento. El artículo tercero establece principios generales para la aplicación a través de la promoción y defensa de las personas mayores, siendo estos sujetos a derecho: **1.** A valorizar su papel en la sociedad; **2.** A la integración e inclusión plena y efectiva de la sociedad; **3.** A la dignidad, independencia, autonomía, igualdad y no discriminación, participación y equidad de género entre otras.

Cabe destacar que la OMS declara en el año 2021 al 2030 como la década del envejecimiento saludable en el que se estimula a fomentar y mantener la capacidad funcional de las personas mayores permitiendo el bienestar durante su envejecimiento.

## **Factores que inciden sobre la sexualidad de las personas mayores**

La sexualidad es y ha sido una de las áreas del comportamiento humano más desconocidas.

Si consideramos al ser humano como una unidad biopsicosociocultural, económico, político, religioso y étnico todas sus funciones estarán influenciadas en más o en menos por estos factores a lo largo de toda su vida. El envejecimiento y la sexualidad no escaparán a ello, cada individuo envejecerá y desarrollará su sexualidad a través de un proceso con características personales y del medio en que viva.

El envejecimiento por definición es un fenómeno universal en la vida del ser humano, histórico, propio, dinámico, gradual, natural e inevitable, en el cual se dan cambios biológicos y psicológicos influenciados por el medio en el que se desarrolla su vida.

Según la OMS, la sexualidad es un aspecto central del ser humano que lo acompaña a lo largo de toda su vida, abarcando sexo, identidades, roles de género, erotismo, placer, intimidad, reproducción, y la orientación sexo-afectiva.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define a la sexualidad como la interacción de los factores biológicos, psicológicos, socioeconómicos, culturales, étnicos, religiosos y espirituales.

Uno de los factores que puede influir negativamente para que las personas adultas mayores puedan gozar de una sexualidad saludable y satisfactoria, es el factor biológico, evidenciando cambios en la figura corporal: comienzan a aparecer arrugas, el vello púbico y axilar se ralea, cae el cabello en el varón, el diámetro abdominal se agranda, hay palidez por menor irrigación vascular, en la mujer las mamas pierden su turgencia, se hacen flácidas y se va perdiendo en ambos la tonicidad muscular. Los órganos de los sentidos como el oído, el tacto, la vista y el olfato también sufren cambios. Los genitales de ambos sexos sufren modificaciones anatomofuncionales, en la mujer los labios de la vulva se retraen, pierden turgencia, la vagina pierde elasticidad y disminuye la lubricación de la

zona. El clítoris disminuye su tamaño y turgencia. En el varón se observan las modificaciones a nivel de la próstata, las bolsas y los testículos junto a una flaccidez peneana. El tenor hormonal cae, como los estrógenos y progesterona en la mujer y la testosterona en el hombre.

Fisiológicamente, el cerebro se informa a través del olfato, oído y tacto y toma decisiones, bloquea o incita a actuar sobre el deseo, la erotización, la excitación y el orgasmo.

La alteración en la figura corporal, sobre todo en la mujer, será un factor negativo en un medio que apunta a la juventud y belleza haciendo que esta se sienta no deseable.

La falta de lubricación en la zona genital y la modificación en la vagina puede producir dolor (dispareunia) durante la penetración (coito), y ser este un factor negativo para tener una buena relación sexual, alcanzando en algunas oportunidades la negación total a la sexualidad en el individuo.

Las señales que llegan de los órganos de los sentidos a través de neurotransmisores al cerebro, al igual que su respuesta pueden estar alterados y/o bloqueados por factores psicológicos, impidiendo así el buen comportamiento y/o la actividad sexual.

Dentro de las enfermedades discapacitantes mencionaremos algunas patologías orgánicas que puedan impedir el buen desempeño sexual, tanto en la actitud como en la actividad sexual:

- Artritis y artrosis (dolor crónico)
- Cistitis, incontinencia de orina (infecciones a repetición, pérdida de autoestima)
- Prolapsos vaginales (rechazo, vergüenza y pérdida de autoestima)
- Hipotiroidismo (depresión, falta de interés sexual)
- Enfermedades vasculares, ACV (alteraciones motrices)

- Depresión, falta de deseo e impotencia.

También es de tener en cuenta las intervenciones quirúrgicas previas, como:

- Prostatectomías (disfunción eréctil, incontinencia de orina)
- Histerectomías y anexo histerectomías (estereotipo: no sirven para la reproducción)
- Mastectomías (cambio de imagen corporal, pérdida de autoestima)

Otro factor a tener en cuenta son los tratamientos farmacológicos:

- Sedantes del sistema nervioso central
- Antidepresivos
- Drogas anticolinérgicas (antiulcerosos)
- Drogas antiadrenérgicas (antihipertensivas)
- L-DOPA (antiparkinsonianos)

Si nos centramos en nuestra cultura occidental y judeo-cristiana, en la que se hace culto a la juventud, la belleza, la pureza y la reproducción, las personas adultas mayores sufren discriminación, creando mitos, prejuicios y estereotipos, inhibiéndolos sobre el poder de ejercer una sexualidad activa y saludable.

Mencionaremos algunos de estos:

- Discapacitados, enfermos e impotentes
- Asexuados
- Presentan vulnerabilidad biológica

- Pertenecen al grupo de riesgo
- Son pobres de mente y bolsillo
- Inútiles (no reproductivos ni biológica ni económicamente)
- No tienen la necesidad de tener sexo; si tuvieron hijos la misión está cumplida (sexo sin reproducción es inmoral)
- Viuda alegre (el erotismo es algo vergonzante)
- Viejo verde (si tiene una nueva pareja, sobre todo más joven)
- Viejas locas (si utilizan ropa sexy el erotismo para las mujeres mayores es algo vergonzante)

Además las publicaciones, propagandas, redes sociales y cinematográficas apuntan a parejas jóvenes que se aman, se besan, compran autos y ropa excitantes. Las personas mayores ante este panorama sociocultural se aíslan, se deprimen y muchos se inhiben de tener una vida sexual activa. El prejuicio de esta, nuestra cultura, impide que la mujer madura sea sexualmente aceptable y deseable al igual que una mujer joven.

Los conflictos familiares, como la falta de independencia habitacional, el abandono y el sentimiento de carga familiar también son factores que influyen negativamente en los adultos mayores.

La falta de comunicación entre los miembros de la pareja es un factor muy importante. La pareja debe aprender de los cambios sufridos por ambos, tanto físicos como fisiológicos y poder conversar sobre sus gustos y formas de tener una sexualidad placentera y de volver a interesarse uno por el otro.

La discriminación social que marca un desagrado y una negación ante su existencia, la sensación de abandono por parte de sus familiares, las

pérdidas de amigos y familiares, le dan inseguridad a las personas mayores, sintiéndose minusválidos, temerosos y depresivos, llegando a la negación y el abandono de su sexualidad y todo comportamiento y desempeño sexual. La salud física como psíquica influyen en la salud sexual; su alteración compromete tanto el comportamiento como el desempeño sexual.

Normalmente, las personas mayores perciben su sexualidad como un aspecto relevante de sus vidas, vinculado a su intimidad, al amor y a la comunicación con el otro.

Para que el ser humano en particular, el adulto mayor, disfrute de una sexualidad saludable debe existir una armonía entre lo biológico, lo psicológico, lo sociocultural y étnico, el ambiente en el cual se desarrolla su vida.

## **Tratamiento de las dificultades sexuales**

La salud sexual es un derecho y la asistencia sexual una necesidad.

El objetivo del tratamiento apunta a soslayar las dificultades sexuales, modificando los factores que deterioran o impiden que las personas mayores puedan ejercer una sexualidad satisfactoria y saludable.

Como vimos anteriormente, varios son los factores que inciden sobre la sexualidad de las personas mayores, por eso el tratamiento debe ser abordado por un equipo terapéutico multidisciplinario compuesto por: médicos clínicos y médicos especialistas, psicólogos, sexólogos, kinesiólogos, trabajadores sociales y ayudantes o facilitadores terapéuticos sexuales.

En el año 2015, la OMS apuntó a que las personas mayores tengan un envejecimiento saludable, definiéndolo como un proceso para fomentar y mantener la capacidad funcional que permita el bienestar en la vejez. La capacidad funcional por definición sobre los atributos relacionados con la salud, son aquellos que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella.

La conducta, comportamiento y accionar sexual es, como vimos, producto de factores biológicos: orgánicos, fisiológicos, y psicológicos, de las interacciones hormonales y de neurotransmisores, de enfermedades intercurrentes, de tratamientos medicamentosos o intervenciones quirúrgicas que pueden bloquear y provocar un impedimento para el cumplimiento sexual satisfactorio, sea tanto en la libido (deseo), la erotización y/o en el acto sexual.

Los conflictos inconscientes como problemas de pareja, la resistencia a experimentar placer sexual, la evitación de la sexualidad por culpa, por temor al fracaso, la ansiedad, la falta de comunicación sobre sentimientos eróticos con su pareja serán blanco de la intervención de un psicoterapeuta.

El cambio de domicilio y la institucionalización dificulta el acceder a la intimidad, debiendo mantener un equilibrio entre la intimidad, la dignidad y el derecho de las personas mayores a ejercer una sexualidad saludable.

En lo social, estimular nuevos espacios de comunión con los otros, a poder relacionarse con el entorno y entablar nuevas relaciones amistosas, sorteando así mitos y estereotipos. Se deberá estimular su capacidad emocional, elevando la confianza y autovaloración. Estimular la comunicación e interacción con la pareja para poder expresar y comprender lo que sucede a cada uno que impide el placer sexual, sus gustos y posibilidades para poder compartir placer con o sin coito.



Enseñar que la falta de erección en el varón como la falta de lubricación en la mujer no es falta de deseo, que permitirse fantasías sexuales puede llevar a situaciones de placer, que la masturbación no es pecado, que la genitalidad es parte del juego sexual y que lo rutinario es antierótico, permitirse ver videos y leer cuentos eróticos en conjunto y en soledad, como así también el empleo de juguetes sexuales, enseñar a utilizar los sentidos: vista, oído, tacto, olfato; a mirarse, a tocarse, a abrazarse y a aprender que los contactos físicos son también manifestaciones de sexualidad, que hablarse al oído son recursos de seducción, de erotismo y de placer. El comportamiento y desempeño sexual dependerá de la privacidad, del respeto a sí mismo y hacia su pareja.

Resumiendo: adaptar la actividad sexual a los cambios físicos, de salud y socioculturales.

Hay diferentes maneras de tener relaciones sexuales y de lograr sensación de intimidad solo/a o con una pareja.

La expresión de su sexualidad podría incluir muchos tipo de contacto interno o de estimulación.

Mejorar su estado emocional y la capacidad de emocionarse en general y en particular con su pareja induciéndolos a nuevas libertades.

Inducir a practicar una vida saludable a través de una buena alimentación, actividades físicas, controles físicos regulares y control de medicamentos.

No existe la discapacidad sexual, sí la imposibilidad, que podrá soslayarse con una buena terapia sexual multidisciplinaria.

La eficacia de una buena terapia sexual dependerá del conocimiento de la dinámica del funcionamiento normal de la patología de los órganos afectados, del mecanismo de acción de los agentes terapéuticos, del

entorno sociofamiliar, de la comunicación con su pareja y de sus conflictos para enfrentar el tema ante sí y ante los demás.

## Consideraciones finales

La sexualidad en las personas mayores se vivencia y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseo, conductas, prácticas y de relaciones interpersonales influenciada como vimos por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, culturales, histórico-culturales, éticos, étnicos, religiosos, espirituales, legales, políticos y económicos.

Los derechos sexuales son iguales para todos; las personas mayores tienen también derecho al placer y de ejercer su sexualidad como puedan, como necesiten y como deseen; a decidir sobre su cuerpo y a tener autodeterminación sobre sus vidas.

Las manifestaciones sexuales en las personas mayores son negadas, rechazadas o dificultadas por gran parte de la sociedad.

Las miradas, las caricias, los abrazos y el contacto físico también son manifestaciones de su sexualidad. La comunicación con el otro, las emociones que esta produce como, por ejemplo, dar y recibir amor y las caricias lo llevan a tener confianza en sí mismo, elevando su autovaloración, pudiendo así compartir placer con o sin coito, pero ejerciendo una sexualidad saludable.

Es importante para la pareja que entiendan y acepten esta nueva forma de manifestar la sexualidad.

La falta de información, de educación, de accesibilidad, de apoyo físico, psíquico y material lleva a la discriminación, al viejismo, a los prejuicios, mitos y estereotipos sobre las personas adultas mayores.

Los beneficios de una sexualidad satisfactoria se verán:

- Preservando su grado de autonomía y de autodeterminación
- Estimulando sus capacidades funcionales psicofísicas
- Manteniendo una integración en la esfera social con sus pares
- Manteniendo y aumentando la relación con su pareja sintiéndose reconocida y querida
- Mejorando su autoestima y elevando su dignidad
- Incrementando la motivación hacia una vida saludable se podrá obtener una salud sexual: siendo la expresión psicológica de emociones y compromisos que requieren la mayor cantidad y calidad de comunicaciones entre compañeros durante toda la existencia, en una relación de amor, de confianza, de compartir y de placer con o sin coito (MASLOW)

## Recomendaciones

Los principios a favor de las personas de edad fueron aprobadas en la Asamblea General de Naciones Unidas por resolución número 46 del año 1991 y alienta a los gobiernos a introducir en sus programas nacionales los principios a favor de las personas de edad, como la toma de conciencia, fomentando actitudes positivas hacia ellas y concientizando sobre sus derechos. La convención interamericana protege sus derechos como la salud, incitando a la no discriminación, a la no exclusión y al no maltrato.

El enfoque sobre el envejecimiento activo y la perspectiva sobre los derechos de las personas mayores es un nuevo paradigma. Es una herramienta para diseñar e implementar a todos los niveles, desde el plano de la acción pública y de la responsabilidad gubernamental.

Los estados deben generar políticas públicas que atiendan a las personas mayores con un enfoque intergeneracional, elaborando políticas públicas y programas educacionales y de salud, junto con actores sociales no gubernamentales y con individuos de la sociedad que se ocupen de esta problemática, apoyando con planes operativos y mecanismos efectivos de monitoreo y seguimiento.

Dentro de los programas de educación:

- Educar a los profesionales de la salud y a los docentes (primaria, secundaria y universitaria) para que pueden desmitificar la sexualidad en las personas mayores y que se involucren en aspectos conceptuales de la salud sexual para que puedan ejercer una vida sexual placentera.
- Que se incluyan en los programas de educación sexual integral aspectos de la sexualidad de las personas mayores.

Dentro de los programas de salud:

- Legalizar o habilitar la figura del asistente terapéutico sexual e incluirlos dentro de los equipos multidisciplinares.
- La función del asistente terapéutico sexual es acompañar a las personas con dificultades sexuales y enseñarles a tener una vida sexual activa, ayudándoles a experimentar y acceder sexualmente a su propio cuerpo o al de otra persona, acompañándoles y asesorándoles en todo lo referente al área sexual.

Los encuentros son íntimos y llevan un proceso de conocimiento, de respeto y acuerdos mutuos. La figura del asistente sexual no existe

legalmente en nuestro país, siendo en general las trabajadoras sexuales las que asisten a las personas adulto mayores con dificultades sexuales.

Los servicios de salud deben estar preparados para la atención primaria integrada y centrada en las personas mayores.

En las instituciones como las facultades de medicina que se incluya en las cátedras correspondientes aspectos de salud sexual en las personas adultas mayores.

En las sociedades de geriatría y gerontología, que se incite a tratar estos temas.

Implementar programas en las instituciones, como hogares geriátricos, programas que apunten a que los residentes tengan derecho a la intimidad y a respetar su sexualidad.

Mejorando la sexualidad de las personas mayores, mejorará su calidad de vida, disminuirá la discapacidad y la dependencia, aliviando las preocupaciones económicas de los estados, de las obras sociales y de las familias, devolviendo así la dignidad y un lugar relevante de las personas mayores en la sociedad.

## Bibliografía

### ARTÍCULOS ACADÉMICOS

CÁRDENAS DE COS CM, GARCÍA GALÁN RE. Conductas sexuales en el adulto mayor.

*Parainfo*. 2015;22. <<http://www.index-f.com/para/n22/121.php>>

GONZÁLEZ JM, GONZÁLEZ J. Estudio descriptivo de la sexualidad en personas mayores de 60 años en el Caribe Colombiano. *Psicogen*. 2005;VIII(13):17-27.

<<http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/psicogente/article/view/1546>>

HERNÁNDEZ ZAMORA ZE. Algunos aspectos a considerar sobre sexualidad del adulto mayor. *El Ágora USB*. 2008;8(2). <<https://doi.org/10.21500/16578031.1532>>

- HERRERA A. Sexualidad en la vejez, mito o realidad. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2003;68(2):150-162. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000200011>>
- REGUEIRA NARANJO JL, CERVERA ESTRADA L, PÉREZ RIVERO J, TORO FERNÁNDEZ J. Sexualidad en la tercera edad. *Revista Cubana de Medicina General.* 2002;18(5). <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252002000500008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000500008)>
- REYES SOLANO LV. Identificación de los estereotipos relacionados con la sexualidad en personas mayores no institucionalizados. Tesis. Facultad de Psicología, Universidad Pontificia Bolivariana; 2012. <<http://hdl.handle.net/20.500.11912/2002>>
- TORRES MENCIA S, RODRÍGUEZ MARTÍN B. Percepciones de la sexualidad en personas mayores, revisión sistemática de estudios cualitativos. *Revista Española de Salud Pública.* 2019;93. <[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272019000100105](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272019000100105)>

#### LIBROS

- AMEN DG. *El sexo está en el cerebro.* Madrid: Sirio Editorial; 2012.
- FLORES COLOMBINO A. *Los cuarenta nombres de la vejez, el arte de instalarse en la 3ra edad.* Montevideo: Dismar; 1993.
- FOUCAULT M. *Historia de la sexualidad.* México DF: Siglo XXI; 1998.
- GONZÁLEZ JM. *Educación de la sexualidad.* Barranquilla: Club del Libro; 1994.
- KAPLAN HS. *La nueva terapia sexual.* Madrid: Alianza; 2014.
- KAPLAN LJ. *Perversiones femeninas.* Madrid: Paidós; 1994.
- KUSNETZOFF JC. *El hombre sexualmente feliz, del mito a la realidad científica.* Madrid: Granica; 2003.
- KUSNETZOFF JC. *La mujer sexualmente feliz, del mito a la realidad científica.* Madrid: Granica; 2003.
- LERER ML. *Sexualidad femenina, mitos y realidad.* Buenos Aires: Planeta; 1995.



# Aplicaciones del diagnóstico por imágenes en ginecología

**CAROLINA LLARULL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

**OSVALDO A. LLARULL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

## Resumen

El presente capítulo muestra la importancia y significado de las intervenciones efectivas que se logran a través del diagnóstico por imágenes, disciplina que crecientemente se interrelaciona con la clínica y en ginecología representa una metodología de uso habitual y no habitual, según las indicaciones que las patologías ginecológicas indiquen. Es indispensable considerar que las innovaciones tecnológicas que surgen en la medicina aportan crecientemente estudios con resultados muy frecuentemente relacionados de manera estrecha con los hallazgos clínicos. El ultrasonido, la mamografía, la TAC *multislice*, RMN, PET, entre otras, representan elementos que se asocian al diagnóstico más certero con los consiguientes tratamientos menos invasivos.

## Palabras clave

Diagnóstico por imagen; metodología; ecografía; mamografía.

## Introducción

Desde el descubrimiento de los rayos X en 1895, el diagnóstico por imágenes progresó en forma ininterrumpida, produciendo transformaciones muy importantes en la práctica de la medicina, generando mayor precisión en los diagnósticos, y mayor confort para los pacientes. En ginecología, fue manifiesto el beneficio aportado por los ultrasonidos que, junto con el aporte de los métodos más modernos, convirtieron a las imágenes en un complemento insustituible para el ginecólogo.

Es importante tener presente que la finalidad de la utilización de las imágenes médicas es confirmar el diagnóstico sospechado clínicamente. Su correcta utilización permite llegar al diagnóstico definitivo de manera más temprana, determinando el origen de la afección y la presencia o no de complicaciones asociadas. En algunas circunstancias, se emplean para la guía de punciones-biopsias percutáneas o transmucosas, de forma mínimamente invasiva, con el fin de obtener material para estudio citológico, histológico o bacteriológico. Posteriormente, permiten el seguimiento del tratamiento, hasta confirmar la resolución completa del cuadro. Actualmente, teniendo en cuenta la prevención, como parte del control ginecológico anual de las pacientes, se utilizan la ecografía ginecológica y la mamografía; así se confirma el estado de salud de la mujer o se realiza un diagnóstico precoz, en la etapa subclínica de determinada enfermedad. Estas conductas han impactado beneficiosamente en la salud pública.



No obstante, debemos enfatizar los siguientes conceptos, que deben respetar el especialista o el médico generalista actuante:

- Anteponer a cualquier pedido de estudios complementarios, un correcto ejercicio clínico, que nos permita obtener un diagnóstico presuntivo de orientación.
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y limitaciones de cada método.
- Tratar de aplicar el elemento diagnóstico más adecuado para cada caso, en el momento oportuno.
- Teniendo los resultados de un estudio, saber con qué procedimiento continuar, a fin de llegar al diagnóstico definitivo.
- Si bien existen algoritmos o secuencias de exámenes diagnósticos aplicables a cada síndrome, es deseable cierta flexibilidad según las características particulares de cada paciente, y es fundamental un permanente diálogo entre el médico tratante y el radiólogo.

De esta manera se acortarán los tiempos, se aprovecharán los recursos y, en definitiva, se beneficiará a la paciente que consulta.

En este capítulo haremos una necesaria síntesis en la descripción de los procedimientos, sus indicaciones y contraindicaciones, y mostraremos algunos ejemplos de su aplicación en los trastornos ginecológicos más frecuentes.

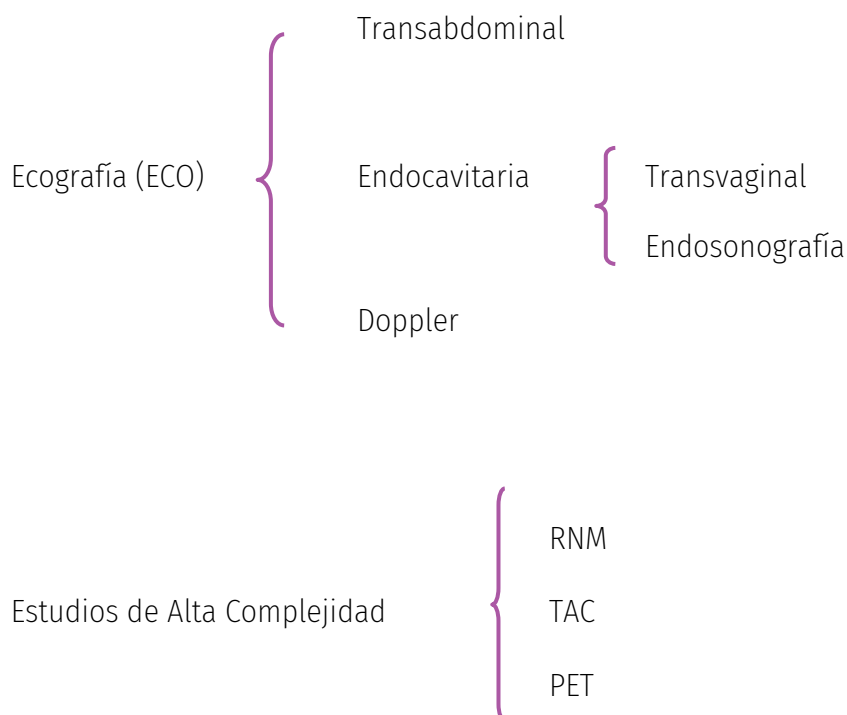
## Procedimientos por imágenes en ginecología

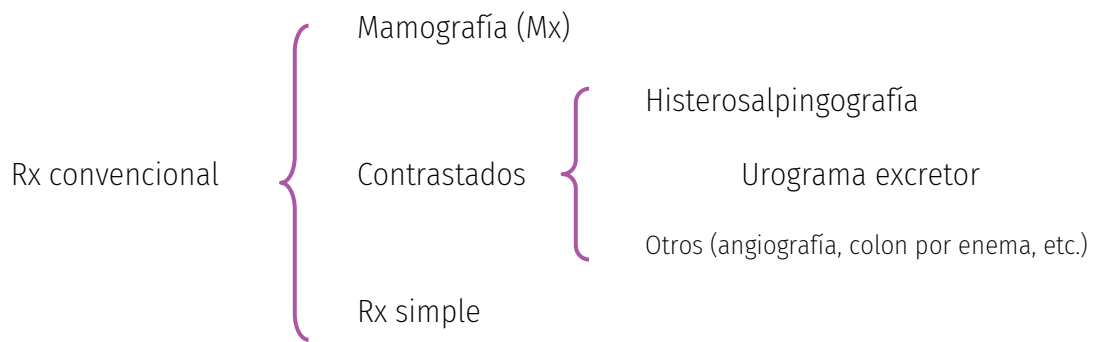
Cuando tenemos que elegir un método de imágenes debemos tratar de que reúna las siguientes condiciones:

- Alta resolución
- Sensibilidad
- Especificidad
- Seguridad (no generar daño al paciente)
- Bajo costo

Por supuesto, ninguno cumple con todos los requisitos y, en consecuencia, debe agudizarse el criterio de elección.

Los métodos a los cuales puede recurrir el ginecólogo en la actualidad han sido agrupados en el siguiente esquema.





De manera sucinta, las indicaciones de cada procedimiento son las siguientes:

En términos generales, la *ecografía* (ECO) es la primera modalidad diagnóstica utilizada en la mayoría de los trastornos ginecológicos, siendo el método de elección en la evaluación inicial de la cavidad pelviana y su contenido. Sirve como complemento de la mamografía en las pacientes con mamas densas o ante la presencia de un nódulo, y la reemplaza en las mujeres muy jóvenes en el estudio de la mama.

La *resonancia nuclear magnética* (RNM) es el método de elección para la estadificación locorregional de los tumores uterinos y vaginales, mientras que la *tomografía axial computarizada* (TAC) lo es en los casos de neoplasias ováricas.

En la esterilidad con sospecha de obstrucción de las trompas de Falopio, éstas deben estudiarse mediante *histerosalpingografía* (HSG).

La *mamografía* (MX) es el método de *screening* o pesquisa utilizado para la detección de lesiones malignas clínicamente ocultas en mujeres asintomáticas.

Los *estudios radiológicos* (RX) convencionales podrán aportar información adicional en algunos casos.

El siguiente cuadro refleja sintéticamente las bases físicas que condicionan las limitaciones y contraindicaciones de los métodos por

imágenes utilizados con más frecuencia en el estudio del aparato genital femenino.

	RX, TAC, MX	ECO	RNM
<b>Bases físicas</b> (energía utilizada para la formación de la imagen)	Radiaciones ionizantes	Ultrasonidos	Magnetismo y radiofrecuencia
<b>Limitaciones</b> (situaciones que dificultan la obtención de imágenes, sin generar daño al paciente)	Obesidad (no en MX)	Aire (ej.: íleo) Hueso	Excitación psicomotriz
<b>Contraindicaciones</b> (situaciones en las que NO DEBE efectuarse un procedimiento diagnóstico debido a que, de hacerlo, se provocaría DAÑO al paciente)	Embarazo No administrar contraste EV en alergia al yodo, IRA, mieloma múltiple		Marcapasos, implantes cocleares, clips ferromagnéticos, alergia al gadolinio

## Ecografía (ECO)

Es el método ideal para comenzar el estudio de la pelvis. Brinda suficiente información de la anatomía normal y patológica. Permite apreciar las relaciones topográficas de la lesión. Es inocua y económica.

La *ecografía transabdominal* (TA) brinda mayor campo de acción y visualización de lesiones altas en la pelvis y órganos abdominales.

La ecografía endocavitaria más utilizada es la *transvaginal* (TV). En este tipo de estudio, el transductor, enfundado con un preservativo, se coloca directamente en la vagina. Tiene como ventaja un mayor acercamiento a las áreas de interés, permitiendo muy buena definición de útero, endometrio, ovarios y fondo de saco. Como desventaja presenta un menor campo de observación.

La *endosonografía* es otra modalidad de ecografía endocavitaria, indicada en casos seleccionados por ser más invasiva, ya que es necesario canalizar el útero para inyectar líquido y observar su pasaje por el tracto genital. Su principal indicación, entre otras, es diferenciar pólipos endometriales de miomas submucosos.

La ecografía ginecológica tiene múltiples indicaciones:

- Complementar el examen ginecológico
- Confirmar la correcta localización del DIU
- Patología tumoral benigna y maligna en cérvix, endometrio, miometrio, trompas y ovarios
- Diagnóstico de masas pelvianas
- Esterilidad
- Enfermedad inflamatoria pelviana
- Control obstétrico y detección de probables patologías (especialmente llegan al ginecólogo las de primer trimestre)
- Sospecha de embarazo ectópico
- Enfermedad trofoblástica
- Se puede usar como guía de procedimientos invasivos

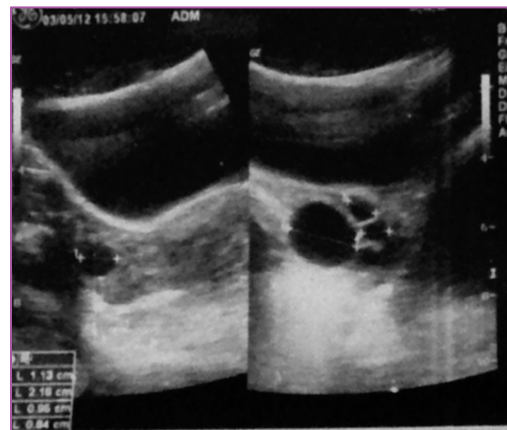
### **Anatomía ecográfica normal**

El miometrio se observa hipoecoico, mientras que el endometrio tiene mayor ecogenicidad. El espesor de éste varía en función del momento del ciclo menstrual en que se encuentre la paciente durante el estudio. Es importante recordar que en la mujer postmenopáusica, el espesor endometrial máximo aceptable por la mayoría de los autores es de 4 mm.

Las trompas en condiciones normales no se ven. La ecografía permite evaluar el volumen ovárico, que promedia los 10 cm<sup>3</sup> en la etapa

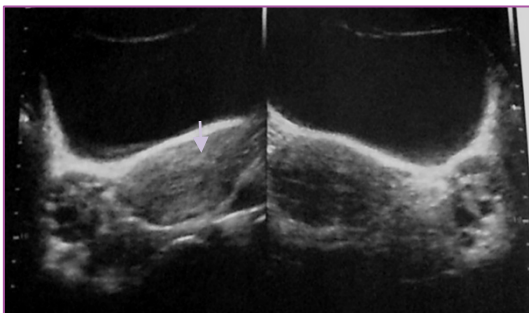
reproductiva, y la presencia de folículos anecoicos en distintos períodos de maduración; en la menopausia disminuye el tamaño ovárico. El fondo de saco de Douglas debe estar libre de líquido y colecciones.

### Imágenes ecográficas normales



FIGURAS 1 Y 2. ECOGRAFÍAS POR VÍA TA

FIGURA 1. CORTES LONGITUDINAL Y TRANSVERSAL DE ÚTERO Y OVARIOS. FIGURA 2. SE OBSERVAN LOS OVARIOS CON FOLÍCULOS EN DISTINTA ETAPA MADURATIVA Y UNO DOMINANTE EN EL LADO IZQUIERDO



FIGURAS 3 Y 4. ECO TA

FIGURA 3. CORTES TRANSVERSOS. EN EL PERÍODO POSTMENSTRUAL EL ENDOMETRIO ES DELGADO (↓) Y LOS OVARIOS CONTIENEN PEQUEÑOS FOLÍCULOS. FIGURA 4. CORTE LONGITUDINAL DE ÚTERO. OBSÉRVESE QUE EL ENDOMETRIO, PREVIO A MENSTRUAR, ES MÁS GUESO QUE EN LA FIG. 3



FIGURA 5. ECO TV: MIOMETRIO HIPOECOICO Y ENDOMETRIO ECOGÉNICO, HOMOGÉNEOS

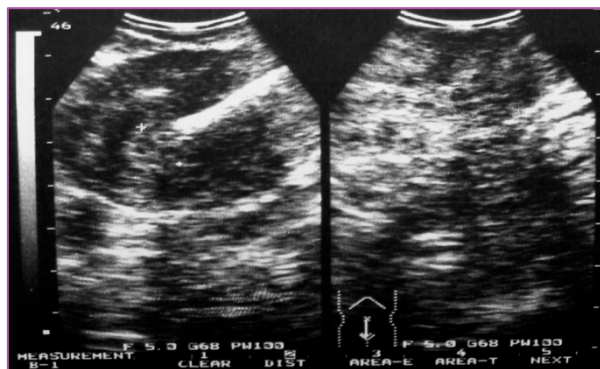


FIGURA 6. ECO TV: IMAGEN LINEAL HIPERREFRINGENTE, CORRESPONDE AL DIU. ENDOMETRIO SEÑALIZADO ENTRE CURSORES (+)

La *ecografía con Doppler color y pulsado* es utilizada ampliamente en la actualidad. El efecto Doppler está basado en el cambio de frecuencia que sufre una onda emitida por un cristal piezoeléctrico al chocar con una estructura en movimiento (glóbulos sanguíneos). La onda reflejada es captada por un cristal receptor formando la imagen color y señales que permitirán hacer el análisis espectral del flujo vascular. Permite visualizar la vascularización pelviana. Usado en combinación con la ecografía bidimensional (Duplex, Triplex), eleva el valor del ultrasonido en la pelvis.

Sus indicaciones más importantes son:

- Diferenciación entre estructuras funcionales y orgánicas
- Sospecha de cáncer de ovario
- Diagnóstico de vitalidad embrionaria

- Embarazo ectópico
- Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)

Una vez familiarizados con la anatomía normal, veamos cuáles son los trastornos ginecológicos más frecuentemente hallados por este método.

## **Patología uterina**

El médico debe tener presente la patología más frecuente del útero para relacionar la clínica con las imágenes.

### **Diagnóstico diferencial de masas uterinas**

**Sólidas:** Miomas (intramurales, subserosos, submucosos)

Carcinoma cervical

Carcinoma de endometrio (en estadios avanzados)

Sarcoma (raro)

**Líquidas:** Hematómetra por sinequia

Hematómetra por carcinoma endometrial

Huevo anembrionado y otras causas obstétricas

**Mixtas:** Lesiones sólidas con centro necrótico o abscedadas

Abortos en distintos grados de evolución

Enfermedad trofoblástica

Una de las patologías uterinas más frecuentes son los miomas que suelen observarse como imágenes hipoecoicas.





FIGURA 7. ECO TA. CORTE TRANSVERSO DE ÚTERO DONDE SE OBSERVAN VARIOS MIOMAS INTRAMURALES



FIGURA 8. ECO TA. CORTE LONGITUDINAL. LOS MIOMAS SUBSEROSES ALTERAN EL CONTORNO POSTERIOR DEL ÚTERO

Existen situaciones en las que la paciente acude al control ginecológico y la evaluación ecográfica pone en evidencia algunos hallazgos como los siguientes:



FIGURA 9. CORTE TRANSVERSO DE ÚTERO BICORNE EN ECO TA

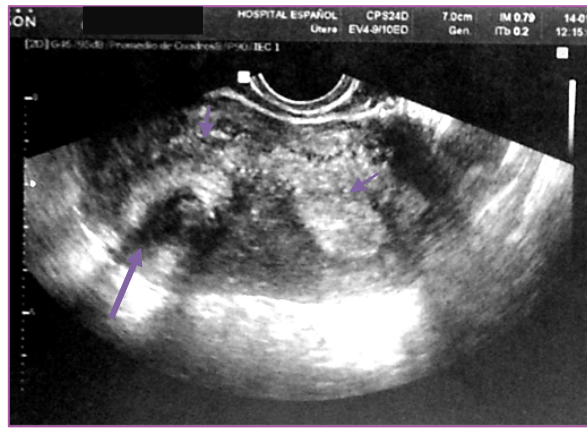


FIGURA 10. ECO TV. EN ESTE CORTE TRANSVERSO DE ÚTERO SUBSEPTADO, APRÉCIENSE LOS DOS ECOS ENDOMETRIALES ECOGÉNICOS. NÚCLEO MIOHIPERPLÁSICO SUBMUCOSO POSTERIOR EN EL HEMIÚTERO DERECHO (FLECHA MAYOR)

En la mayoría de los casos de patología uterina el US es suficiente. Veremos más adelante cuándo debe complementarse con los procedimientos más modernos, pensando en la relación costo-beneficio, a fin de optimizar los recursos. Todavía la HSG puede ser útil en caso de que la patología se relacione con la esterilidad. Una histeroscopia puede ser diagnóstica y terapéutica, y muchas veces debe utilizarse el raspado diagnóstico o terapéutico. La RMN, salvo las contraindicaciones ya mencionadas en el primer apartado, es insustituible para la estadificación de los tumores endometriales y cervicales.

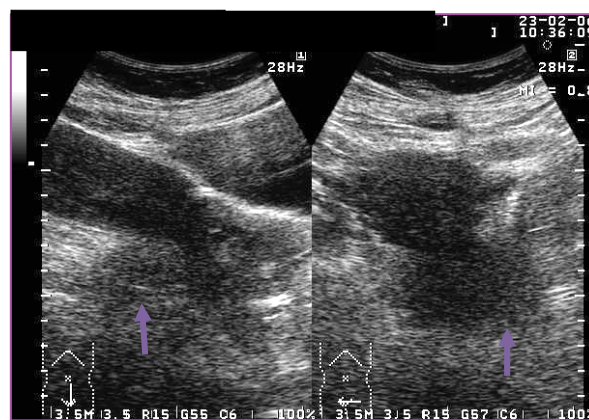


FIGURA 11. ECOGRAFÍA TA EN CORTE LONGITUDINAL Y TRANSVERSAL QUE MUESTRA UNA MASA HIPOECOICA QUE AFECTA CÉRVIX Y PARAMETRIO POSTERIOR (CARCINOMA CERVICAL GRADO IIB)

Considerando la patología endometrial, la ecografía es altamente sensible para evaluar el engrosamiento de la mucosa, ya sea localizado o difuso; sin embargo tiene baja especificidad, debido a que no puede determinar la naturaleza benigna o maligna de la lesión. La ECO TV es de suma utilidad para la valoración del espesor endometrial, especialmente en las mujeres posmenopáusicas que consultan por sangrado genital. Con esta sintomatología y un espesor mayor a 5 mm sin tratamiento de reemplazo hormonal, debe efectuarse la biopsia endometrial a fin de descartar carcinoma de endometrio. Si la paciente recibiera terapia hormonal de reemplazo, primero debe suspenderse el tratamiento y repetir la ecografía para obtener una medición más fiel. Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer, la RNM permitirá valorar la extensión locorregional.

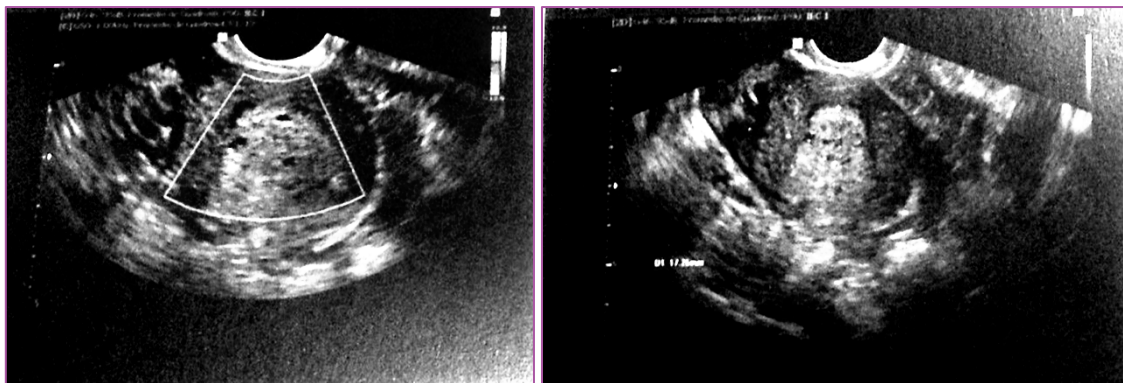


FIGURA 12. ECO TV. ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL DIFUSO, CON PEQUEÑAS IMÁGENES QUÍSTICAS

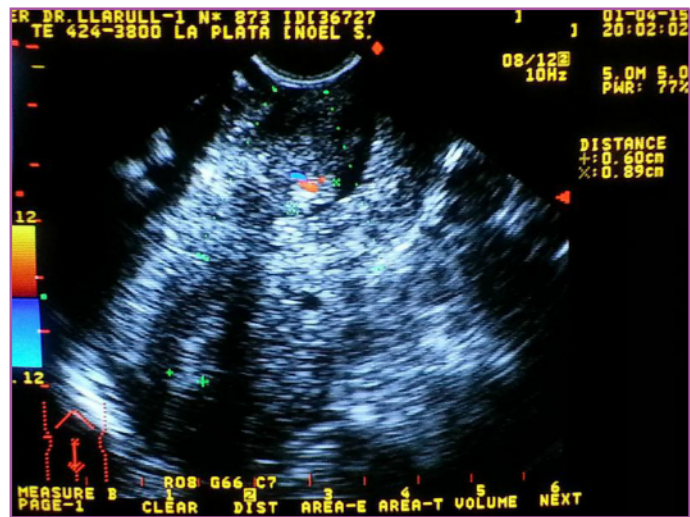


FIGURA 13. PACIENTE DE 40 AÑOS QUE CONSULTA POR SANGRADO GENITAL. EL CORTE LONGITUDINAL DE Eco TV PONE EN EVIDENCIA UNA IMAGEN DE ASPECTO POLIPOIDEO EN RELACIÓN A LA MUCOSA ENDOCERVICAL DEL LABIO ANTERIOR; LA EVALUACIÓN CON DOPPLER COLOR REGISTRA SEÑAL DE FLUJO VASCULAR CORRESPONDIENTE AL PEDÍCULO

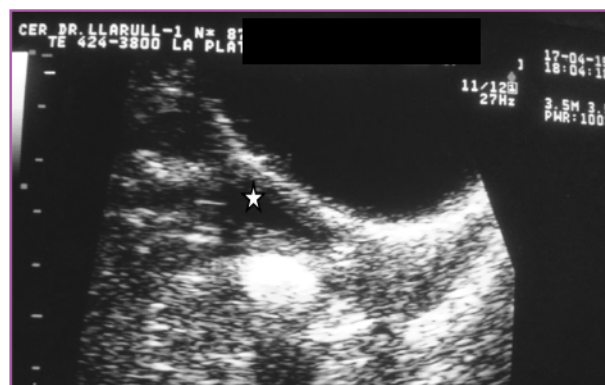


FIGURA 14. Eco TA. CORTE LONGITUDINAL DE ÚTERO CON CONTENIDO LÍQUIDO INTRAUTERINO (ESTRELLA).  
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: CÁNCER ENDOMETRIAL, SINEQUIAS O PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

## Patología extrauterina

Tengamos en cuenta que el examen clínico no siempre permite saber si una masa pelviana corresponde al aparato genital, e incluso puede llegar a ser difícil discriminar si ella pertenece al útero o es extrauterina. Éste es uno de los temas que más se ha beneficiado con las imágenes. Entonces,

ante una paciente con una masa pelviana y luego del examen clínico, comenzaremos su estudio con una ecografía.

Aquí pueden presentarse dos posibilidades:

- que la masa tenga origen funcional, por ej. un folículo ovárico, un cuerpo lúteo, etc. (en este caso el control ecográfico en tiempo prudencial despejará todas las dudas);
- si la masa es orgánica el ultrasonido podrá determinar si forma parte del útero o es extrauterina. Aquí deben recordarse los principales diagnósticos diferenciales, lo que nos ayudará a orientar los siguientes estudios.

## ***Diagnóstico diferencial de masas extrauterinas***

### **Líquidas**

Quistes ováricos funcionales

Quistes del paroóforo

Cistoadenoma - Cistoadenocarcinoma del ovario

Teratoma quístico (dermoides)

Pseudoquistes adherenciales

Absceso tubo-ovárico

Endometriomas

Hidrosálpinx

Otros

### **Sólidas**

Tumores ováricos benignos: Fibroma

Tecoma

Teratoma

Endometrioma

T. de células germinales

Tumores ováricos malignos

Torsión ovárica

Mioma pediculado

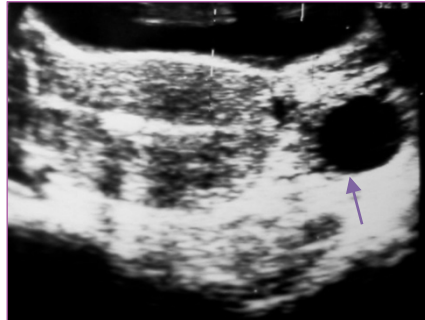


FIGURA 15. ECO TA. EN EL ANEXO IZQUIERDO SE OBSERVA UNA FORMACIÓN QUÍSTICA DE ASPECTO SIMPLE: ANECOICA, SIN ECOS INTERNOS, PAREDES LISAS, REFUERZO ACÚSTICO POSTERIOR (DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: FOLÍCULO DOMINANTE, QUISTE DEL PAROÓFORO O PARAMETRIO, SEUDOQUISTE ADHERENCIAL)

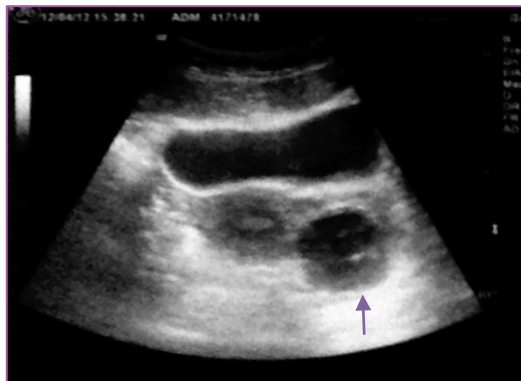


FIGURA 16. ANEXO IZQUIERDO: FORMACIÓN QUÍSTICA COMPLEJA (DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: CUERPO LÚTEO, QUISTE HEMORRÁGICO, ETC.)



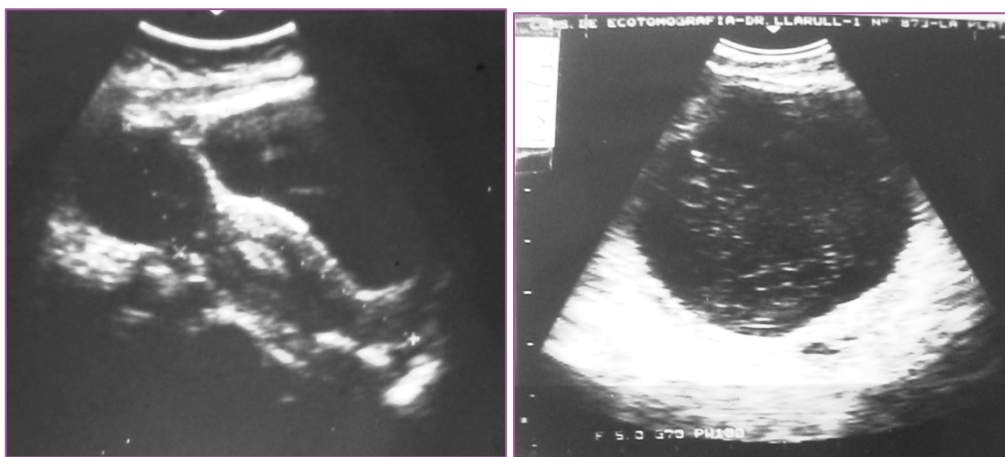


FIGURA 17. ECO TA (IZQ.) IMAGEN SUPRAUTERINA CON CARACTERÍSTICAS DE QUISTE DE 5 CM (ANECOICA CON REFUERZO ACÚSTICO POSTERIOR). SU ESTUDIO POR VÍA TV (DER.) REVELA LA PRESENCIA DE ECOS INTERNOS, «CONVIRTIÉNDOSE» EN IMAGEN MIXTA, LO QUE HACE SOSPECHAR UNA ENDOMETRIOSIS (QUEDÓ CONFIRMADO CON LA CIRUGÍA)

Si una formación líquida sobrepasa los 4 cm de diámetro, no tiende a reducir su tamaño en sucesivos controles, si presenta paredes y tabiques gruesos (mayores de 3 mm), o proyecciones papilares, debería estudiarse con otros métodos. Se podría comenzar con el más incruento como Doppler color transvaginal para evaluar la vascularización de la imagen en cuestión. La aproximación al diagnóstico de benignidad o malignidad de las masas anexiales con el Doppler presenta alta sensibilidad, con un elevado valor predictivo negativo para las lesiones malignas. Es decir, un resultado negativo es altamente confiable para benignidad, mientras que un resultado positivo debe interpretarse con cautela ante la eventual resolución quirúrgica. La RMN y la TAC son en estos casos de gran utilidad. Pero ante la menor duda, teniendo en cuenta que las neoplasias ováricas pueden ser solapadas al comienzo, es aconsejable una laparoscopia.

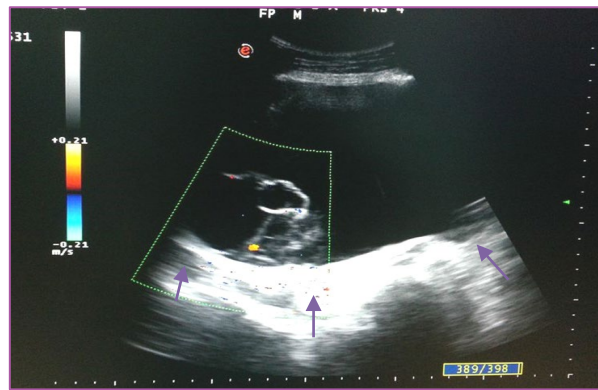


FIGURA 18. Eco TA: MASA QUÍSTICA ANEXIAL (DE APROXIMADAMENTE 17X9 CM); EN SU MARGEN POSTERIOR SE ENCUENTRA TABICADA, CON ECOS NODULARES Y ESCASO FLUJO VASCULAR, DEMOSTRADO CON DOPPLER COLOR. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: CISTOADENOMA

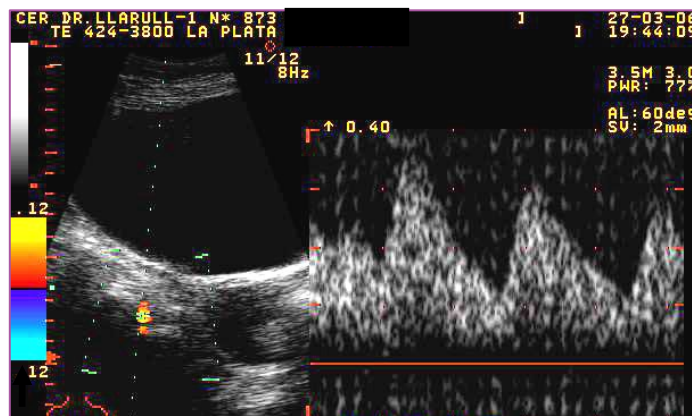


FIGURA 19. INVESTIGACIÓN DEL FLUJO VASCULAR DE ARTERIA OVÁRICA EN UN CASO DE QUISTE COMPLEJO DE OVARIO (FLECHA)

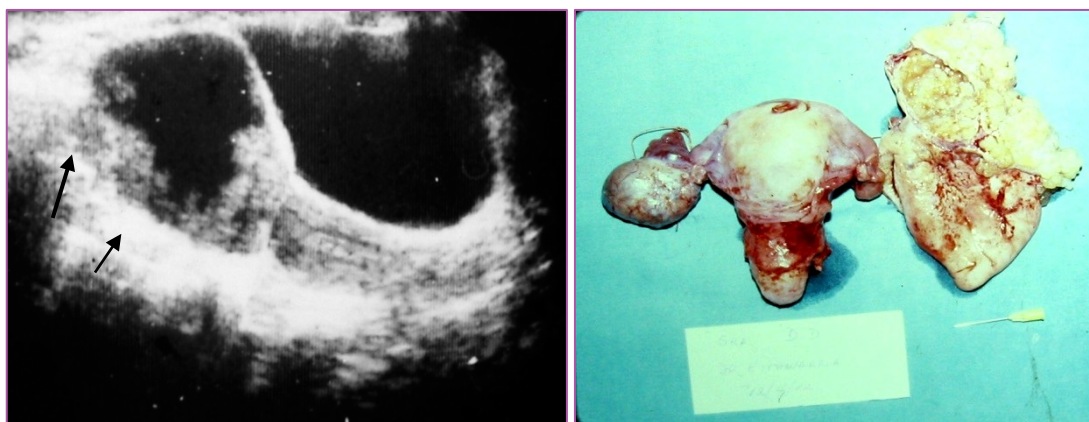


FIGURA 20. Eco TA, CORTE LONGITUDINAL. TUMOR PARAUTERINO MIXTO (LÍQUIDO CON CRECIMIENTO NODULAR GRUESO EN SU INTERIOR), CORRESPONDIENTE A CÁNCER DE OVARIO. PIEZA OPERATORIA: CISTOADENOCARCINOMA DE OVARIO IZQUIERDO



En casos especiales deben tenerse en cuenta las masas pelvianas extragenitales, que deben estudiarse según protocolos clínico-quirúrgicos con la intervención de los especialistas correspondientes (diverticulitis, Ca. de colon, ptosis renal, etc).

## **Patología del primer trimestre del embarazo**

En la patología del primer trimestre de embarazo es muy probable que la primera consulta la reciba el ginecólogo. Por tal motivo nos parece oportuno incluir en este capítulo algunas de las indicaciones de los métodos de imagen utilizados en estas circunstancias. La ecografía, por su inocuidad es el procedimiento más difundido.

### **Indicaciones**

- Diagnóstico de embarazo temprano
- Confirmar localización intrauterina a nivel fúndico
- Diagnóstico de número de embriones: único, múltiple
- Edad gestacional
- Anatomía embrionaria y alteraciones. Marcadores de cromosopatías (ranslucencia nucal, hueso nasal, ductus venoso)
- Huevo anembrionado
- Embarazo ectópico
- Amenaza de aborto
- Enfermedad trofoblástica

La ecografía muestra el saco gestacional a partir de la quinta semana cuando se usa la vía transabdominal (TA), y a partir de la cuarta semana aplicando la vía transvaginal (TV).

El botón embrionario se observará a partir de la sexta semana por vía TA y de la quinta semana por vía TV.

El latido cardíaco se comprueba a partir de la séptima semana por vía TA, y a partir de la sexta semana con la vía TV.

La edad gestacional (EG) puede investigarse en los primeros pasos del embarazo con la medición del diámetro máximo del saco, aunque es más fiel la longitud cráneo-caudal del embrión. A partir de la 12ª semana se mide el diámetro biparietal para obtener la EG. Entre las semanas 11ª y 13ª se investiga la translucencia nucal. El engrosamiento de los pliegues nucales del embrión sirve como marcador de algunas malformaciones genéticas.

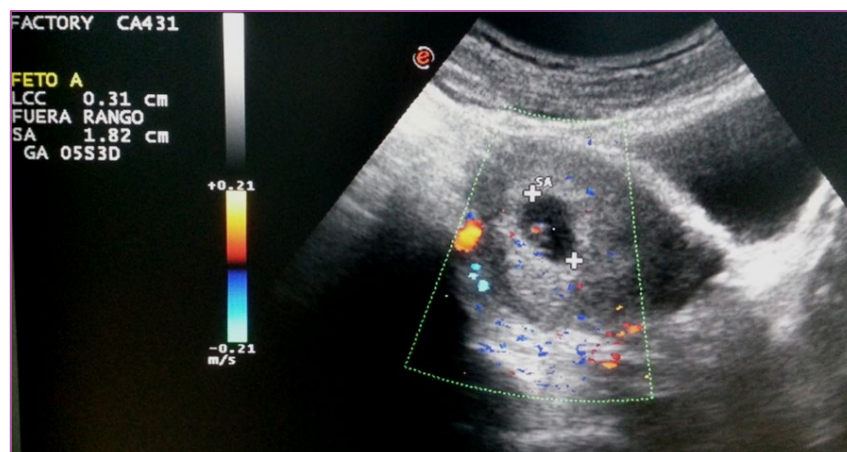


FIGURA 21. ECO TA. BOTÓN EMBRIONARIO VITAL DE 3 MM DE LONGITUD MÁXIMA Y SG DE 18 MM, CORRESPONDIENTE A 5,3 SEMANAS DE AMENORREA

Uno de los signos de alarma en el primer trimestre del embarazo es la hemorragia genital, el dolor pelviano o el crecimiento inadecuado del útero. La ecografía será de mucha utilidad en los casos de discordancia entre la altura uterina y el tiempo de gestación. Como siempre advertimos, es muy importante asociar la clínica y la semiología de la paciente con los

datos de laboratorio y los hallazgos ecográficos para concluir un diagnóstico.

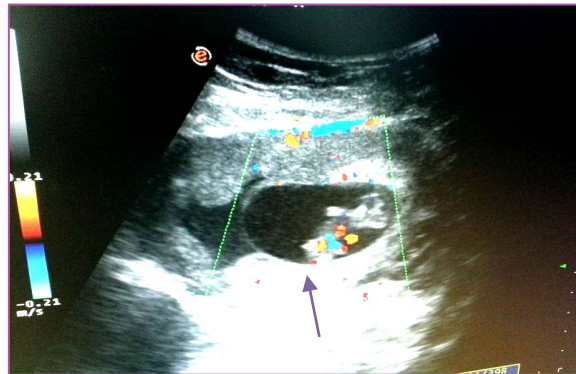


FIGURA 22. PACIENTE CON CUADRO CLÍNICO DE AMENAZA DE ABORTO. EL ESTUDIO ECOGRÁFICO COMPRUEBA LA VITALIDAD EMBRIONARIA, PONIENDO EN EVIDENCIA UN HEMATOMA Y SIGNOS DE DESPRENDIMIENTO



FIGURA 23. CORTE LONGITUDINAL, VÍA TA. SI BIEN SE ENCUENTRA A NIVEL FÚNDICO, ESTE SACO GESTACIONAL ELONGADO NO CONTIENE SACO VITELINO NI EMBRIÓN. ADICIONALMENTE, NÓTESE LA REACCIÓN TROFBLÁSTICA DELGADA. EL HUEVO HUERO O ANEMBRIÓNADO ES UNA DE LAS CAUSAS DE ÚTERO DISMINUIDO DE TAMAÑO PARA EL TIEMPO DE AMENORREA



FIGURA 24. ECO TA EN UN CASO DE ABORTO EN CURSO, DONDE YA SE HA EXPULSADO EL EMBRIÓN. EL SACO Y LA DECIDUA SE ENCUENTRAN EN TRÁNSITO HACIA EL TRAYECTO CERVICAL (FLECHA)

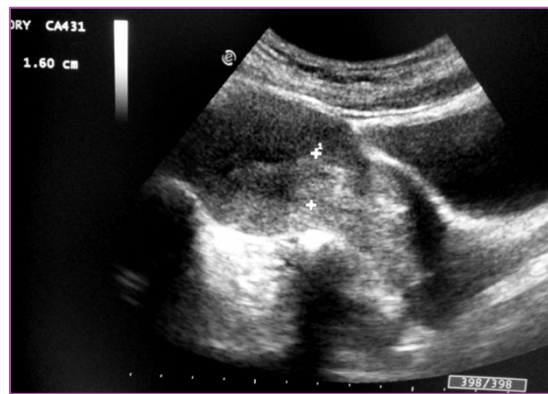


FIGURA 25. ABORTO INCOMPLETO. SE OBSERVAN RESTOS DECIDUALES



FIGURA 26. PACIENTE QUE CONSULTA POR AMENORREA, CON TEST DE EMBARAZO POSITIVO Y DOLOR ABDOMINAL AGUDO. LA ECOGRAFÍA TA MUESTRA EL ÚTERO VACÍO. EN EL CORTE TRANSVERSO (FIG. IZQ.) PUEDE VISUALIZARSE LÍQUIDO LIBRE PARAUTERINO DERECHO. EN EL CORTE LONGITUDINAL (FIG. DER.) SE COMPRUEBA UNA IMAGEN MIXTA (SÓLIDO-LÍQUIDA) RETROUTERINA. LA EVALUACIÓN CONJUNTA DE ESTA INFORMACIÓN (CLÍNICA + LABORATORIO + ECOGRAFÍA) OBLIGAN A SOSPECHAR UN EMBARAZO ECTÓPICO HASTA QUE SE DEMUESTRE LO CONTRARIO

En los casos vistos hasta aquí, el útero es de menor tamaño con respecto al tiempo de amenorrea. Presentamos ahora dos situaciones donde el tamaño uterino puede ser mayor que el de la EG.



FIGURA 27. ECO TV: EMBARAZO TEMPRANO CON MIOMA INTRAMURAL FÚNDICO



FIGURA 28. ÚTERO EN CORTE LONGITUDINAL, CON IMAGEN TÍPICA EN «TORMENTA DE NIEVE» (E. TROFOBLÁSTICA)

## Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los adelantos logrados en la RNM de la pelvis femenina han conducido a una mayor resolución de las imágenes de las estructuras pelvianas.

Este procedimiento se basa en ondas de radiofrecuencia que inciden en un campo magnético al cual está expuesto el cuerpo. Brinda imágenes de

alta definición. Permite cortes multiplanares directos, facilitando el estudio de la anatomía y de las relaciones entre los órganos pelvianos.

Está indicada en:

- Estadificación de neoplasias ginecológicas
- Detección y caracterización de masas pélvicas
- Evaluación de dolor pélvico
- Adenomiosis
- Patología ovárica
- Detección de ascitis

La diseminación peritoneal, parietal y epiploica se demuestra con la administración de contraste endovenoso (gadolinio).

Un detalle anatómico uterino para destacar que brinda la RNM es la zona de unión (ZU), correspondiente a la capa más interna del miometrio, ubicada inmediatamente por debajo del endometrio. Su borramiento o desaparición puede estar relacionado con el grado de invasión tumoral por cáncer de endometrio.

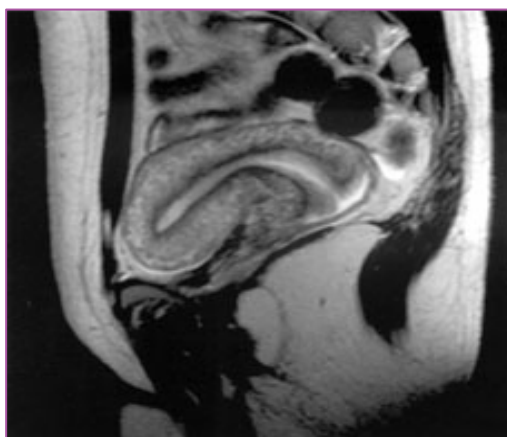


FIGURA 29. RNM PELVIANA NORMAL PONDERADA EN T2, CORTE SAGITAL. SE OBSERVA EL ÚTERO EN AVF, CON EL ENDOMETRIO HIPERINTENSO QUE CONTRASTA CON LA SEÑAL HIPOINTENSA DEL MIOMETRIO INTERNO

INDEMNE

A continuación, mostramos dos RMN donde se observa su utilidad para estadificar tumores de útero.

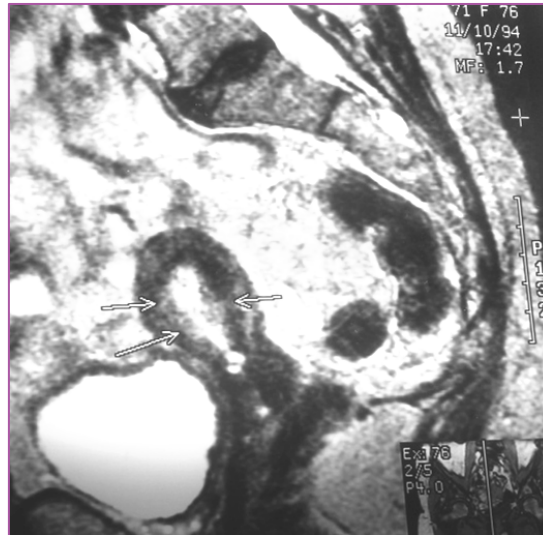


FIGURA 30. RMN EN T2, CORTE SAGITAL. ENDOMETRIO HIPERINTENSO INVADIENDO LA PARED MIOMETRIAL CON PÉRDIDA DE LA DEFINICIÓN DE LA HIPOINTENSIDAD CORRESPONDIENTE A LA ZONA DE UNIÓN MIOMETRIAL INTERNA

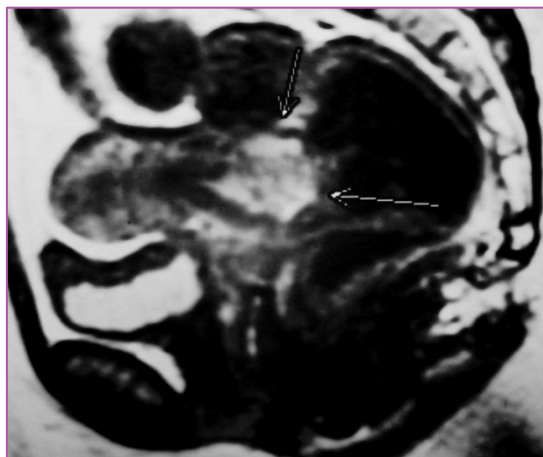


FIGURA 31. RMN CARCINOMA DE LABIO CERVICAL POSTERIOR (GRADO Ib). LA INDEMNIDAD DE LA SEROSA HIPOINTENSA CORRESPONDE AL ESTROMA NO AFECTADO Y ES UN HALLAZGO DE VALOR EN LA EXCLUSIÓN DE LA INVASIÓN PARAMETRIAL



## Tomografía axial computada (TAC)

Es un método radiológico que permite obtener cortes axiales y, en los equipos de última generación, se pueden procesar y reconstruir imágenes sagitales y coronales. La utilización del contraste yodado endovenoso permite analizar la vascularización de las estructuras de la región en estudio.

### Ventajas

- Permite la exploración sistemática de la cavidad abdomino-pelviana
- Muestra claramente los planos adiposos (importante para estadificar)
- Es apta para visualizar adenopatías
- Demanda menor tiempo de estudio comparado con la RNM

### Desventajas

- El contraste de los tejidos blandos no adiposos es menor en relación a la RNM
- Es inferior a otros métodos para evaluar anatomía zonal del útero y sus relaciones
- En edad fértil la radiación es un inconveniente

En el estudio de las neoplasias ginecológicas permite el diagnóstico, la extensión a órganos vecinos, la estadificación locorregional y a distancia (por ejemplo, pesquisa de metástasis pulmonares, hepáticas, etc). Asimismo es de utilidad en el control postoperatorio y la evaluación de probables recidivas. Es de elección en el diagnóstico de abscesos pélvicos y las complicaciones postquirúrgicas, como colecciones. En estas últimas situaciones servirá como guía de procedimientos intervencionistas con fines terapéuticos (por ejemplo, colocación de catéteres de drenaje).



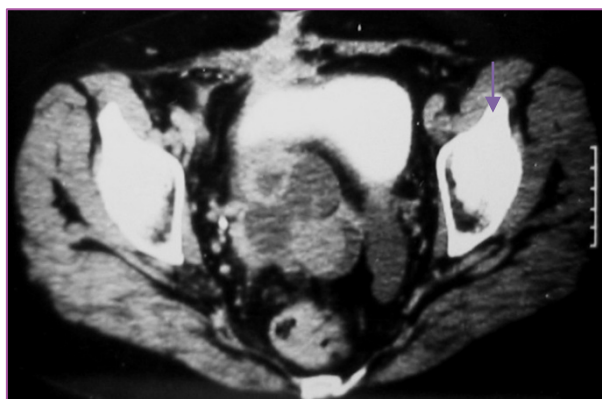


FIGURA 32. TAC DE PELVIS. SE DEMUESTRA LA INVASIÓN DE LA GRASA RETROVESICAL (FLECHA) POR UN TUMOR DE CÉRVIX (GRADO IV)



FIGURA 33. TAC DE PELVIS. MASA MIXTA (SÓLIDO-LÍQUIDO) EN TOPOGRAFÍA ANEXIAL DERECHA

## PET-TC

En el terreno de la oncología, el PET-TC se emplea para predecir precozmente la respuesta al tratamiento quimioterápico. Este procedimiento consiste en analizar el metabolismo de la glucosa marcada junto con el estudio morfológico aportado por la TAC. Su indicación principal es la sospecha de recurrencia tumoral, especialmente cuando el marcador sérico CA 125 se encuentra elevado. Si bien este marcador no es un antígeno específico tumoral (puede estar elevado en situaciones como endometriosis, cirrosis, ascitis, derrame pleural, cáncer de pulmón, etc.), su utilidad reside en el seguimiento clínico de las pacientes con cáncer de ovario operadas o tratadas con quimioterapia, para detectar precozmente

recaídas. En los exámenes PET-TC, las localizaciones de cáncer de ovario activo se manifiestan por focos hipermetabólicos que coinciden con nódulos en el peritoneo, en ganglios, en pulmón, o en otros órganos.

## Mamografía (Mx)

El cáncer de mama es el más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres; su diagnóstico oportuno impacta en la supervivencia.

El control mamográfico se ha convertido en uno de los avances más importantes para la salud de la mujer, dado que, a partir de que se inició el *screening* mamario (control anual en la población asintomática), la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en más del 30 %. Permite el diagnóstico precoz, en forma oportuna, aún en mujeres sin enfermedad aparente. En los casos en que la paciente presente tejido glandular altamente denso, o si se encontrara un nódulo en el estudio mamográfico, la evaluación del parénquima mamario debe complementarse con ecografía.

### ¿Cuáles son algunos de los signos de sospecha más frecuentes que deben buscarse en una Mx?

- Microcalcificaciones: agrupadas, pleomórficas (distintas formas: ejemplo, lineales o puntiformes irregulares, en forma de «Y»), heterogéneas en cuanto a tamaño y densidad
- Nódulos: de bordes espiculados, estelares, irregulares, de alta densidad
- Distorsión de la arquitectura fibroglandular
- Engrosamiento cutáneo

- Adenopatías axilares anormalmente densas y redondas (habitualmente presentan centro radiolúcido debido a la grasa hiliar y son ovoideas)

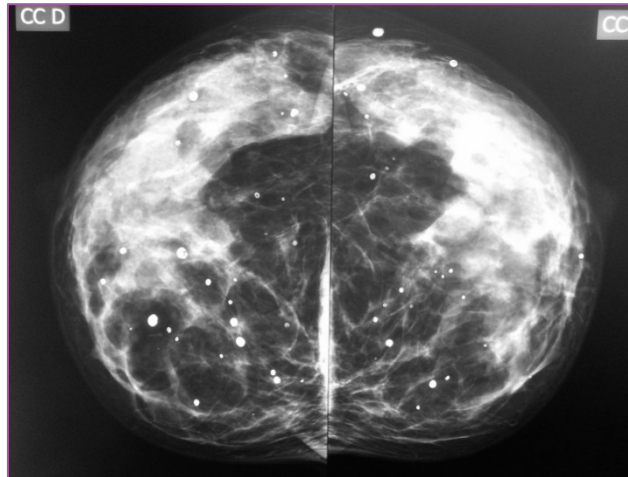


FIGURA 34. MX CON TRAMA FIBROGLANDULAR NORMAL Y CALCIFICACIONES BENIGNAS

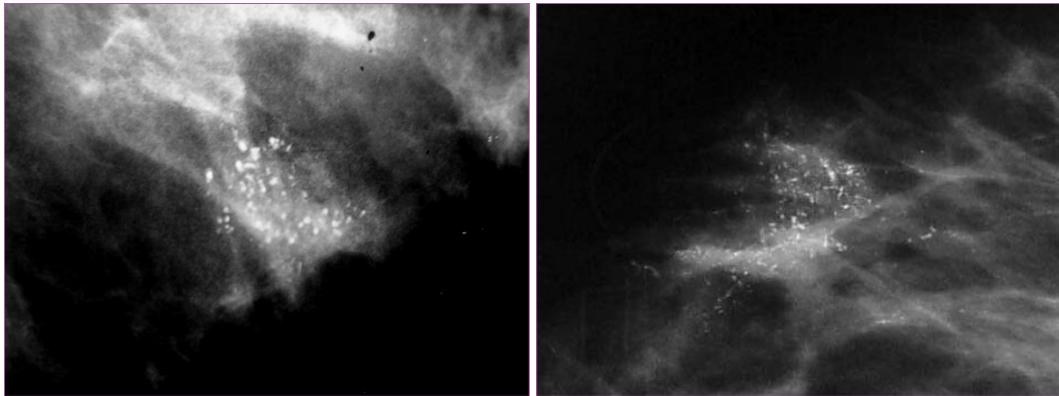


FIGURA 35 Y 36. MICROCALCIFICACIONES AGRUPADAS, QUE DIFIEREN EN TAMAÑO, FORMA Y DENSIDAD. LA BIOPSIA CONFIRMÓ LA EXISTENCIA DE CARCINOMA EN AMBOS CASOS

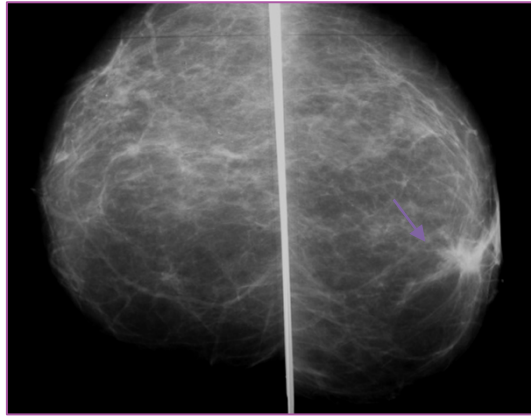


FIGURA 37. Mx: NÓDULO ESPICULADO, RETROAREOLAR IZQUIERDO. EN ESTE CASO, GENERA RETRACCIÓN DE TEJIDO VECINO Y EDEMA DE PIEL (SIGNOS TARDÍOS). CARCINOMA MAMARIO CONFIRMADO POR HISTOPATOLOGÍA

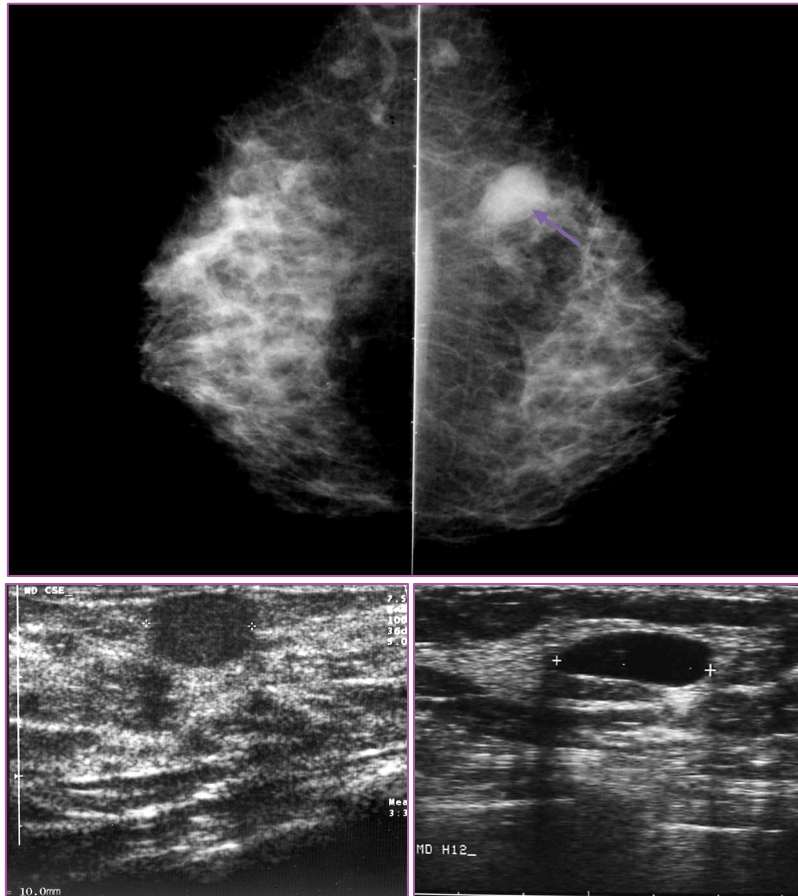


FIGURA 38. Mx: IMAGEN NODULAR Densa EN MAMA IZQUIERDA, DE BORDES NETOS. LA ECOGRAFÍA DETERMINA SU ORIGEN SÓLIDO: HIPOECOICO ( IZQ.) O QUÍSTICO: ANECOICO (DER.)

Los métodos que complementan a la mamografía son la ecografía y la resonancia mamarias.

### Signos ecográficos de sospecha de malignidad

- Nódulo hipoeoico que produce atenuación del sonido
- Contornos irregulares
- Orientación vertical a la superficie cutánea

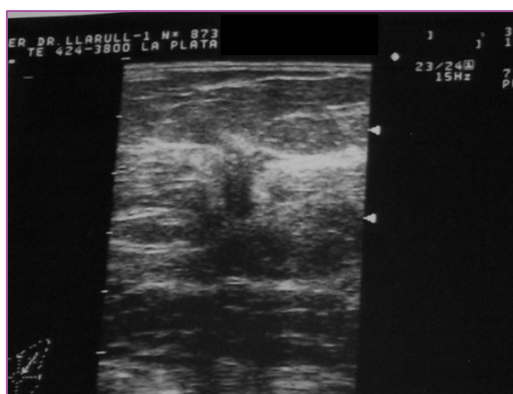


FIGURA 39. NÓDULO MAMARIO ALTAMENTE SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD



FIGURA 40. ECO INTERVENCIONISTA: PUNCIÓN BAJO GUÍA ECOGRÁFICA DE NÓDULO HIPOEOICO PARA ESTUDIO CITOLÓGICO (AGUJA FINA) O HISTOLÓGICO (AGUJA GRUESA)

Las indicaciones usuales y consensuadas de la RNM en el estudio mamario son las siguientes:

- discordancia clínica-mamográfica-ecográfica de una lesión sospechosa de malignidad
- extensión de lesión en carcinoma ductal infiltrante y carcinoma lobular infiltrante (multifocalidad y multicentricidad)
- examen de la mama contralateral en pacientes con cáncer mamario
- sospecha de recidiva tumoral
- adenopatías axilares con tumor primario desconocido
- evaluación de la integridad de los implantes mamarios (en este caso, no es necesaria la administración de contraste endovenoso)

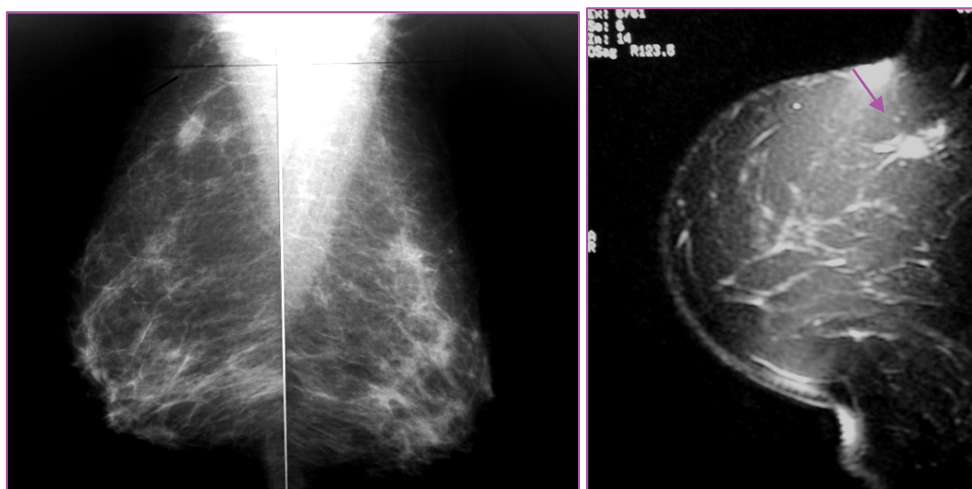


FIGURA 41. Mx. FIGURA 42. RNM CON PRESENCIA DE NÓDULO EN MAMA DERECHA

## Radiografía simple

Es un procedimiento básico pero que todavía puede ser de utilidad en casos especiales. Por tal motivo no debe despreciarse, sobre todo en los servicios de baja complejidad.



FIGURA 43 (IZQ.) Y FIGURA 44 (DER.), RX SIMPLE DE ABDOMEN

FIGURA 43. LITIASIS URETERAL IZQUIERDA EN UNA PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL AGUDO, CON ECOGRAFÍA NORMAL

FIGURA 44. MOTIVO DE CONSULTA: DOLOR PELVIANO. ANTECEDENTES PERSONALES: OPERADA DE CÁNCER DE MAMA HACE CINCO AÑOS. ECO GINECOLÓGICA: NORMAL. RX SIMPLE: METÁSTASIS OSTEOLÍTICAS EN HUESOS DE LA PELVIS



FIGURA 45. RX DE TÓRAX (F): AUSENCIA DE DENSIDAD MAMARIA Y HORIZONTALIZACIÓN DEL HEMIDIAFRAGMA DERECHOS, SECUNDARIOS A CAMBIOS POSTQUIRÚRGICOS DE MASTECTOMÍA RADICAL DERECHA



Otros hallazgos de la radiografía simple pueden ser: DIU radio-opacos extraviados, desplazamiento del aire intestinal por masas pelvianas, miomas calcificados, quistes dermoides, etc.

## Histerosalpingografía (HSG)

Uno de los métodos radiológicos contrastados que se utiliza en ginecología es la HSG. Bajo monitoreo radioscópico, se inyecta sustancia de contraste a través del cérvix, pasa al interior del útero, y confirma la permeabilidad de las trompas cuando el contraste llega al peritoneo (signo de Cotte positivo). En la actualidad, sigue siendo uno de los puntos de apoyo en la evaluación inicial de la pareja estéril, debido a su disponibilidad como procedimiento ambulatorio, mínima morbilidad y bajo costo; además, no requiere anestesia. No se debe realizar si existen hemorragia vaginal o infección pelviana activas; dentro de las seis semanas de la finalización de un embarazo, cirugía o raspado uterinos; ante la sospecha de embarazo o proceso neoplásico cérvico-endometrial. Toda reacción previa al agente de contraste yodado puede constituir una contraindicación si los riesgos superan los beneficios.





FIGURA 46. HSG NORMAL. EL SIGNO DE COTTE POSITIVO INDICA QUE LAS TROPAS SON PERMEABLES



FIGURA 47. HSG PATOLÓGICA: FALTA DE RELLENO PRODUCTO DE UNA SINEQUIA UTERINA Y OBSTRUCCIÓN TUBARIA BILATERAL CON FALTA DE PASAJE DE CONTRASTE AL PERITONEO (SIGNO DE COTTE NEGATIVO)



FIGURA 48. HSG DEMOSTRANDO MALFORMACIÓN UTERINA (ÚTERO BICORNE UNICOLLI) CAUSANTE DE ABORTOS A REPETICIÓN. TROPAS PERMEABLES

## Otros métodos contrastados

Pueden ser de utilidad el *urograma excretor* (UE) en el estudio preoperatorio a fin de constatar el estado de la vía urinaria, ya que en la patología ginecológica puede existir compresión, obstrucción o infiltración de uréter o vejiga. En el postoperatorio puede aclarar sobre las complicaciones, ya sean colecciones perivesicales, obstrucciones, fistulas o ligaduras accidentales del uréter, etc.

En algunas circunstancias puede ser útil el colon por enema, y excepcionalmente la angiografía.

## Conclusiones

Como la consideración de la patología ginecológica a través de las imágenes excedería ampliamente la extensión de este capítulo, hemos presentado los procedimientos de imágenes que pueden usarse en ginecología, con algunos ejemplos de la práctica diaria.

Para finalizar, concluiremos diciendo que:

El inicio del estudio por imágenes, en la mayoría de los casos y según la clínica de la paciente, comenzará con ecografía (método inocuo, accesible, bajo costo).

En la pelvis, en los casos necesarios, se complementará con RNM o TAC.

En la evaluación de tumores malignos, los métodos de elección para la estadificación serán:

Tórax ----- **TAC**

Hueso ----- **Centellografía**

Hígado ----- **Eco**

Este capítulo es necesariamente una síntesis apretada de los conceptos que debe tener el estudiante de Medicina o el médico generalista. El avance tecnológico es constante. Ello permite ampliar las indicaciones de las imágenes en ginecología muy rápidamente. Tengamos en cuenta que en un lapso relativamente corto se fueron incorporando procedimientos que al principio no tenían la aceptación generalizada del especialista. Este se fue convenciendo con los resultados y hoy en día le resultan insustituibles.

## Bibliografía

- ALVAREZ C, CASTRO NESSIM E, VIRGINILLO JM, ET AL. Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino. *Revista Argentina de Radiología*. 2012;76(2):169-171.  
<[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922012000200013&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922012000200013&script=sci_arttext&tlng=pt)>
- BRUNO CH. Otro método de uso clínico, la resonancia magnética mamaria. *Revista Argentina de Radiología*. 2008;72(2):181-182.  
<[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922008000200010&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922008000200010&script=sci_arttext&tlng=pt)>
- CALATRONI CJ, RUIZ V, TOZZINI RI. *Ginecología*. Ed. Panamericana; 1996.
- CALLEN PW. *Ecografía en obstetricia y ginecología*. Ed. Panamericana; 1991.
- FLEISCHER AC ET AL. *Imágenes en Ginecología*. Ed. Médica Panamericana; 1999.
- HAAGA JR, LANZIERI CF ET AL. Tomografía computarizada y resonancia magnética. Diagnostico por imagen corporal total, cap. 39. *Resonancia magnética de la pelvis*. Ed. Mosby; 1996, pp. 1348-1402.
- HAAGA JR, LANZIERI CF ET AL. Tomografía computarizada y resonancia magnética. Diagnostico por imagen corporal total, cap. 39. *Resonancia magnética de la pelvis*. Ed. Mosby; 1996, pp. 1324-1347.

- KOPANS DB. *La mama en la imagen*. Ed. Marbán; 1999.
- LLARULL C, LLARULL OA, ET AL. Biopsia radioquirúrgica de lesiones no palpables de la mama en el diagnóstico precoz del cáncer mamario. II Simposio de Imágenes en la Mujer, Fundación Jaime Roca, Buenos Aires, 18 y 19 de mayo de 2011.
- LLARULL C, LLARULL OA, ET AL. Localización y biopsia radioquirúrgica de lesiones mamarias. *Sociedad Iberoamericana de Intervencionismo*. 2005;15(2):24-29.
- LLARULL C, MOREL S, ET AL. An unusual presentation of a foreign body in the urinary bladder: calcificated intrauterine device (IUD). XXI Congreso Internacional de Radiología, Buenos Aires, 4 al 6 de septiembre de 2000.
- LLARULL OA, DRUT R, ET AL. Huevo anembrionado. Correlación ecográfico-histopatológica. I Reunión anual de la Asociación Argentina de Ecografía, Mar del Plata, 8 de diciembre de 1982.
- LLARULL OA. La ecografía en el diagnóstico de la masas pelvianas. Tesis de Adscripción a la Carrera Docente. Presentado ante la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, abril de 1982.
- ROBERT Y, LAUNAY S, LEMERCIER E, ET AL. Imágenes del endometrio. *Síntesis en Imagenología Médica Diagnóstica y Terapéutica*. 2004;XIV(2):46-65.
- SAEZ D, COMAS J, GOMEZ M. Problemas en la gestación precoz. *Revista Argentina de Ultrasonido*. 2005;4(2):130-140.
- SAN ROMAN J. Rol del CA 125 y del PET/TC en el cáncer de ovario. *Revista Argentina de Radiología*. 2010;74(3):261-263.
- STOISA D, LUCENA ME, VILLAVICENCIO RL. Utilidad de la histerosalpingografía como método diagnóstico en la infertilidad. *Revista Argentina de Radiología*. 2008;72(2):169-176.



# Uroginecología

## **ROMINA COSTANZO**

HOSPITAL «JOSÉ MARÍA PENA» (BUENOS AIRES, ARGENTINA)

## **ILEANA SÄNGER**

HOSPITAL «JOSÉ MARÍA PENA» (BUENOS AIRES, ARGENTINA)

## **CARLOS SARSOTTI**

GRUPO ESPECIALIZADO EN REHABILITACIÓN  
DE LOS DESÓRDENES DEL PISO PELVIANO (GEDREP) (BUENOS AIRES, ARGENTINA)  
SANATORIO SAN GERÓNIMO (SANTA FE, ARGENTINA)

## Resumen

La Uroginecología se define como una subespecialidad clínico-quirúrgica de la Ginecología que comprende los fenómenos fisiopatológicos inherentes a los órganos que constituyen el aparato uro-genital y recto-anal femenino. Se ocupa de los aspectos preventivos, psíquicos y sociales que necesariamente se relacionan con los apartados anteriores. Es considerada la cuarta subespecialidad de la ginecología, reconocida en el año 2002 por el American Board de Ginecología y Obstetricia, donde deciden nombrarla como Medicina de la Pelvis Femenina y Cirugía Reconstructiva, dando cuenta este reconocimiento de lo abarcativo del tema. Por ser una subespecialidad muy poco desarrollada en nuestro país, se genera una gran dificultad en nuestras mujeres para encontrar una respuesta a los problemas relacionados con las disfunciones del piso pelviano. Este último hecho conduce inevitablemente a fallas en el cuidado y en la atención primaria de la salud de la mujer.

## Palabras clave

Urología; aparato uro-genital; uroginecología.

## Introducción. Aspectos epidemiológicos

Debido a que las disfunciones del piso pélvico se consideran una epidemia oculta, los síntomas, tanto funcionales como estructurales, suelen ser poco reportados. En los Estados Unidos la incidencia anual promedio de incontinencia de orina en mujeres menores de 55 años varía entre 6,9 % al 11,1 %, en mujeres mayores a 60 años el rango estimado es de 13,8 % a lo largo de un año. La prevalencia es más difícil de definir ya que varía por la definición tomada de incontinencia urinaria y por grupo etario en estudio. Respecto a las pacientes con prolapso (usando la definición de visión o sensación de bulto en vagina) la prevalencia es de 2,9 % al 8 % en Estados Unidos, datos del WHI reportan en mujeres entre 50 y 79 años una prevalencia del 41,1 %, la incidencia varía por compartimiento afectado: 9,3 %/100 mujeres por año en el compartimiento anterior, 5,7 % para el compartimiento posterior y 1,5 %/100 mujeres por año.

En la Argentina no hay datos ni estudios epidemiológicos que informen incidencia de estos síntomas como tampoco del impacto económico derivado de ellos. Este último punto nos centra en la importancia de la educación médica y de la población como eje vital para combatir esta problemática sanitaria.

Como dato epidemiológico de importancia, cabe mencionar que los síntomas de mayor consulta uroginecológica son la incontinencia de orina y el prolapso de órganos pélvicos. En la mayoría de los casos y luego de un interrogatorio dirigido a pesquisar disfunciones del piso pelvico, esta consulta inicial suele acompañarse de otros síntomas relacionados con las disfunciones del piso pelviano como las disfunciones defecatorias y también las sexuales, las cuales son pobremente reportadas de manera

espontánea debido a la vergüenza que generan en la mujer que las padece.

Habiendonos introducido en los conceptos generales, desarrollaremos en este capítulo destinado a la uroginecología, las dos patologías de mayor prevalencia en la consulta de la mujer con disfunciones del piso pelviano: la *incontinencia de orina* y el *prolapso de órganos pélvicos*.

## Incontinencia de orina

La Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society, ICS) define los síntomas de incontinencia urinaria como «la queja por cualquier pérdida de orina involuntaria».<sup>(1)</sup>

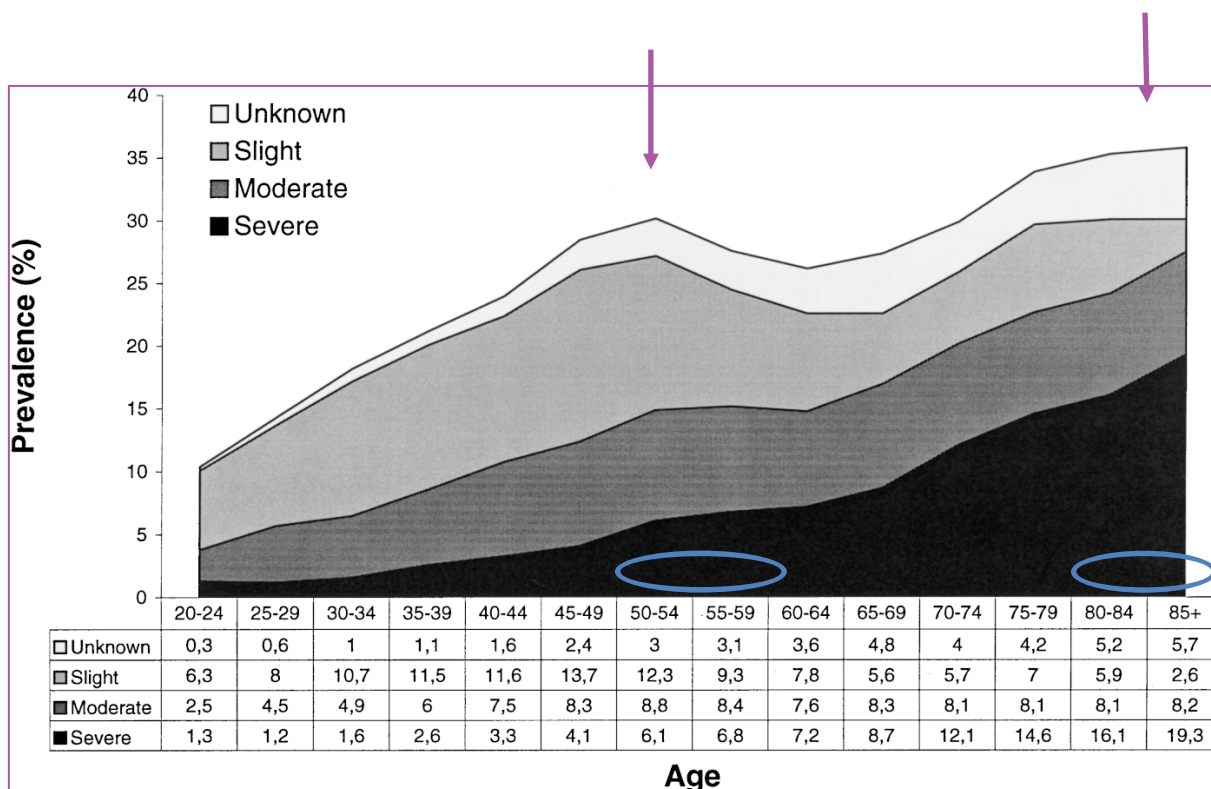
La incontinencia urinaria es un problema sanitario importante en todo el mundo, puesto que sus repercusiones se reflejan tanto a nivel personal, como en la misma concepción de la sociedad. Durante el año 2000, se realizaron más de 1.000.000 de visitas por incontinencia de orina femenina en los Estados Unidos. Se considera que los costos, directos e indirectos, rondaron los 19.500 millones de dólares.<sup>(2)</sup>

### Epidemiología de la incontinencia

Se estima que la prevalencia de la incontinencia de orina (IO) es muy variable, del 26 al 61 %, y esto estará determinado por la forma en la cual se pesquisa el síntoma como así también la población estudiada.<sup>(3, 4)</sup>

Entre los trabajos científicos en esta materia, destaca el estudio EPINCONT (*Epidemiology of Incontience in the County of Nord-Trodslag*) cuyos resultados indicaron que el 25 % de las mujeres mayores a 20 años tenían incontinencia urinaria. Además, los autores establecieron la

prevalencia de la IO por edades demostrando un incremento progresivo en la severidad de la incontinencia según avanzaba la edad (ver CUADRO 1).



CUADRO 1. PREVALENCIA DE INCONTINENCIA URINARIA POR GRUPO ETARIO Y SEVERIDAD DEL SÍNTOMA. SE EVIDENCIAN DOS PICOS MÁXIMOS DE PREVALENCIA EN LA MEDIANA EDAD Y EN LA TERCERA EDAD

Los principales factores de riesgo para la incontinencia de orina femenina son:

- Edad<sup>(5)</sup>
- Causas obstétricas (embarazo/paridad/parto instrumental/peso al nacer)<sup>(6,7)</sup>
- Obesidad<sup>(8,9)</sup>
- Déficit estrogénico<sup>(10,11)</sup>
- Medicación<sup>(12)</sup> (ver CUADRO 2)
- Causas neurológicas<sup>(13,14)</sup> (enfermedad neurológica/deterioro cognitivo/alteración de la funcionalidad)



MECANISMO	MEDICACIÓN
Descenso de la presión uretral	- Antihipertensivos (alfa metil-dopa/reserpina/ terazosina) - Neurolépticos (clorpromazina/haloperidol/ clozapina) - Benzodiazepinas (diazepam)
<b>Incremento de la presión intravesical:</b> - Exceso de producción de orina - Inestabilidad del músculo detrusor - Vaciado incompleto vesical	- Diuréticos (furosemda/hidroclorotiazida) - Betanechol/Cisapride - Anticolinérgicos/antiparkinsonianos/ B-bloqueantes/disopiramida
Efecto indirecto Aumento de la tos Constipación Sedación	- Inhibidores de la ECA (Enalapril) - Hierro/narcóticos - Alcohol/sedantes/ansiolíticos

CUADRO 2. MECANISMO DE ACCIÓN Y POTENCIAL CAUSA DE INCONTINENCIA URINARIA

## Tipos principales de incontinencia urinaria femenina<sup>(1)</sup>

La incontinencia de orina femenina se subclasifica, de acuerdo con las circunstancias más típicas que provocan el problema, en:

- La *incontinencia urinaria de esfuerzo* es la queja de pérdida involuntaria por esfuerzo o ejercicio, o por estornudos o tos.
- La *incontinencia urinaria de urgencia* es la queja de fuga involuntaria acompañada o inmediatamente precedida de urgencia.
- La *incontinencia urinaria mixta* es la queja de fuga involuntaria asociada con urgencia y también con esfuerzo, esfuerzo, estornudo o tos.

Existen otros síntomas de incontinencia, que no se pueden clasificar como incontinencia de esfuerzo o de urgencia pero pueden ser producidos por alteraciones funcionales y estructurales del piso pelviano, como incontinencia por rebosamiento, incontinencia insensible, goteo posmiccional e incontinencia extrauretral (fístulas urinarias).

A continuación, desarrollaremos los principales tipos de incontinencia de orina.

### **Incontinencia de orina de esfuerzo (IOE)**

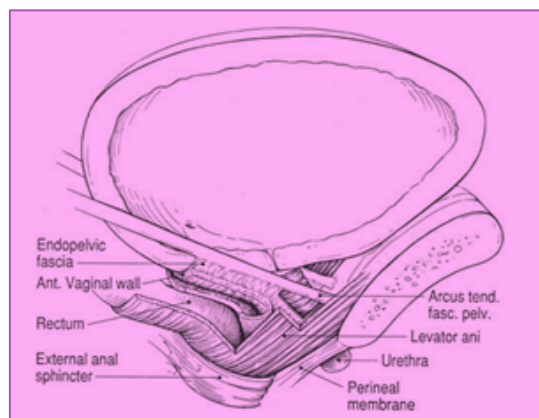
La incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) se define como *la pérdida involuntaria de orina asociada a un esfuerzo físico que provoca un aumento de la presión abdominal* (como por ejemplo toser, reír, correr). Se produce cuando la presión intravesical supera la presión uretral como consecuencia de un fallo en los mecanismos de resistencia uretral, por dos causas no excluyentes:<sup>(15)</sup>

- Por hipermovilidad uretral, en el que fallan los mecanismos de soporte de la uretra que desciende de su correcta posición anatómica.
- Por deficiencia esfinteriana intrínseca, en la que existe una insuficiente coaptación de las paredes uretrales que produce una disminución de la resistencia de la uretra.

La incontinencia de orina de esfuerzo constituye la forma más común de incontinencia de orina femenina, siendo responsable del 48 % de los casos de pérdida de orina en la mujer.<sup>(16)</sup>

## Fisiopatología de la incontinencia urinaria de esfuerzo

En el año 1996 **DELANCEY**<sup>(17)</sup> describió la «teoría de la hamaca» («*hammock theory*») para explicar la fisiopatología de la IOE (**FIGURA 1**). Según esta teoría, en la mujer continente el aumento en la presión uretral de cierre durante el esfuerzo se logra porque la uretra es comprimida contra las estructuras de soporte uretral posterior (la fascia pubocervical) y no porque la uretra se encuentre en una verdadera ubicación intra-abdominal.



**FIGURA 1. VISIÓN LATERAL DEL SUELO PÉLVICO CON LA URETRA, LA VAGINA Y LA FASCIA SECCIONADOS A TRAVÉS DEL CUELLO VESICAL**

**FUENTE: DELANCEY**<sup>(17)</sup>

La fascia pubocervical supone un soporte, una hamaca, para el cuello vesical y, por lo tanto, crea una base para la compresión de la uretra proximal durante el incremento de presión intra-abdominal. La pérdida de este soporte supondría una igual transmisión de la presión intra-abdominal a la uretra. Además, esta teoría también incluye la disfunción neuromuscular, dado que las observaciones anatómicas de **DELANCEY** encontraron una conexión de la fascia pubocervical con la inserción del músculo elevador del ano en la sínfisis púbica. Esta parte de la teoría

propone un mecanismo de lesión neuromuscular en la fisiopatología de la IOE (FIGURA 2).



FIGURA 2

A principios de los años noventa, **ULMSTEN** y **PETROS**,<sup>(18)</sup> desarrollaron una nueva teoría sobre la fisiopatología de la IOE, la «teoría integral». Es una teoría que reúne conceptos de todas o casi todas las teorías anteriores y se basa en la necesidad de mantener la integridad anatómica y la integridad funcional de todas las estructuras del suelo pélvico para evitar la IOE.

### ***El sistema de cierre del esfínter urinario***

El cierre del esfínter de la uretra normalmente lo proporcionan los músculos estriados de la uretra y el músculo liso uretral, cuya configuración, según los distintos sectores de la uretra, suponen una contracción de fibras que resultan en la constricción de la luz uretral, y los plexos vasculares dentro submucosa que rodean la luz uretral, los cuales se cree que contribuyen a la continencia formando un sello hermético a través de la coaptación de las superficies mucosas<sup>(19)</sup> (FIGURA 3 y 4). Cada

uno de estos elementos contribuye por igual a la presión de cierre uretral en reposo.

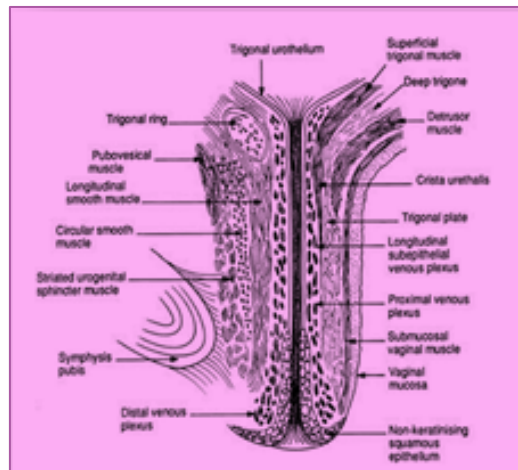


FIGURA 3

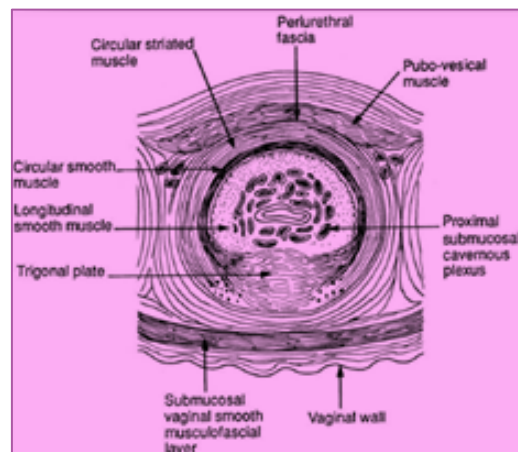


FIGURA 4

### ***Evaluación diagnóstica de la incontinencia de orina por esfuerzo (IOE)***

Los métodos básicos disponibles en todos los niveles asistenciales para el correcto diagnóstico de la IOE son la anamnesis, la exploración física y el diario miccional.

Una detallada anamnesis, correctamente enfocada no sólo hacia el tipo de síntomas sino también hacia posibles factores de riesgo, permitirá

intuir el tipo de incontinencia y, a partir de ahí, dirigir las pruebas diagnósticas complementarias en ese sentido.

En la **TABLA 1** se indican una serie de datos a valorar en la entrevista de una mujer que consulta por IU.

---

**ANAMNESIS DE FUNCIÓN URINARIA**

Frecuencia miccional
Nocturia
Urgencia miccional
IOE
IOU
Disfunciones del vaciado miccional
Disfunciones defecatorias
Disfunciones sexuales/IO coital
Disuria/Hematuria
Síntomas de prolapso genital

**TABLA 1**

Se debe recoger información sobre factores de riesgo para IOE, haciendo hincapié en los factores obstétricos, antecedentes quirúrgicos, los fármacos que utiliza el paciente, enfermedades metabólicas o neurológicas, etc.

Otro dato que debe recoger la historia clínica es el número de compresas o protectores utilizados al día por la paciente, como dato de valoración indirecta de la severidad de la IOE. La utilización de cuestionarios de condición específica (King's Health Questionnaire, Cuestionario Corto de Calidad de la Internacional Consultation on Incontinence/ICIQ-IU-SF, entre otros) es particularmente importante.

Las características miccionales pueden evaluarse a partir de un diario miccional, en el que la paciente anota durante 3-7 días el intervalo y número de micciones al día, el volumen vaciado, los episodios de incontinencia y la causa (es decir, esfuerzo o urgencia)<sup>(20)</sup> (ver CUADRO 3).

HORA	VOLUMEN	INGESTA	COMENTARIOS

CUADRO 3. EJEMPLO DE DIARIO MICCIONAL

La exploración física debe hacerse con la vejiga replecionada e inicialmente con la paciente en posición de litotomía dorsal. En el examen físico también se incluirá la evaluación de los prolapsos genitales asociados, una exploración neurológica básica de la zona lumbosacra para valorar el tono muscular del suelo pelviano y los reflejos bulbocavernoso y anocutáneo.

La demostración del escape de orina debe hacerse primero en decúbito, haciendo toser a la paciente y observando el escape de orina por la uretra (FIGURA 5). Si no hubiera escapes, la maniobra debe repetirse en bipedestación o simulando las actividades en las cuales la paciente refiere las fugas.

El grado de hipermovilidad uretral se puede evaluar con el test del hisopo<sup>(21)</sup> (*Q-Tip test*). Se coloca un hisopo estéril en la uretra y se pide a la paciente que tosa y/o realice una maniobra de Valsalva. Se evaluará el ángulo (2) entre la posición de reposo (3) y la posición de esfuerzo máxima (1) (ver FIGURA 6). Se habla de hipermovilidad uretral cuando el ángulo de esta prueba Q-Tip es superior a 30 grados.



FIGURA 5



FIGURA 6

**Test de paños:** en esta prueba se utiliza un apósito perineal absorbente, el cual debe ser usado durante 24 horas mientras se realizan las actividades cotidianas habituales y situaciones de estímulo para la incontinencia. Es útil en la detección de incontinencia de orina y medir el volumen perdido, lo cual puede ser un correlato útil con los síntomas.<sup>(22)</sup>



Se considera prueba positiva el registro de un aumento de peso de > 1 g en una prueba de 1 hora o > 4 g para una prueba de 24 horas. Estos umbrales también se recomiendan como una medida objetiva del resultado del tratamiento.<sup>(23)</sup>


Dentro de los estudios complementarios que pueden realizarse para el diagnóstico de la IOE se encuentran:

- Urocultivo (a fin de descartar procesos infecciosos que pueden ser promotores de IO)
- Estudios por imágenes (ecografía renal y vesical)
- Estudios de llenado vesical (cistometrías simples)
- Estudios funcionales (estudio urodinámico computarizado)

### ***Tratamiento de la incontinencia de orina de esfuerzo***

Podemos dividir el tratamiento de la IOE en dos grandes grupos: el *tratamiento conservador* y el *tratamiento quirúrgico*. El **CUADRO 4** enumera las intervenciones relacionadas con el tratamiento conservador de la IOE.

## TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA IOE

Reeducación vesical	Micciones regladas
Restricción hídrica	6 vasos de 250 ml cada 24 h (aprox. 1500 ml o 30 ml/kg cuerpo peso por 24 h) <sup>(24)</sup>
Descenso de peso	Descenso de un 8 % en pacientes con sobrepeso y obesidad disminuye en un 40-50 % los episodios de IOE y la severidad del síntoma <sup>(25)</sup>
<b>Pesario anti-incontinencia</b> 	Dispositivos vaginales destinados a mejorar el soporte uretral Eficacia 45-63 %
Rehabilitación del piso pelviano	Considerada la primera línea de tratamiento de la IOE en países desarrollados con nivel de evidencia IA, y consiste en la contracción y relajación voluntaria, selectiva y repetitiva de fascículos específicos del musculo elevador del ano. Eficacia 50-70 % <sup>(26)</sup>

CUADRO 4. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE IOE

### **Tratamiento quirúrgico de la incontinencia de orina de esfuerzo**

Los procedimientos quirúrgicos para la incontinencia urinaria de esfuerzo pueden asociarse con tres posibles desenlaces: 1) permanencia de fuga urinaria durante el estrés; 2) micción normal sin eventos de fuga (desenlace óptimo), o 3) hipercorrección que no permite la diuresis.

Las diferentes cirugías correctivas incluyen:

- Cabestrillos
- Uretropexia retropúbica
- Agentes de aumento del volumen uretral
- Esfínteres artificiales

El resultado de cada técnica es diferente y se utilizan según cada paciente, por lo que es difícil comparar los resultados de cada modalidad. La tasa de éxito global del aumento de volumen uretral es de 48-75 % y se reserva para pacientes no ideales para procedimientos quirúrgicos o que hubieran sido objeto de otro procedimiento y deseen optimizar el resultado sin requerir una intervención adicional. Los esfínteres uretrales se consideran la última opción de tratamiento quirúrgico, por lo que solo deben implementarse si el resto de las modalidades de tratamiento anti-incontinencia han fallado. La mayor parte de los procedimientos debe enfocarse a la uretropexia retropúbica (operación de Burch) o colocación de *slings* mediouretrales. Debido a que los *slings* mediouretrales han demostrado altas tasas de curación (superior al 90 %) y ser menos invasivos que la uretropexia retropúbica, se consideran el nuevo *gold standard* para el tratamiento de la IOE.<sup>(27)</sup>

### **Técnicas de sling**

Teoría integral (ULMSTEN y PETROS, 1990): desarrollan un *sling* suburetral de suspensión, el cual se posa por debajo de la uretra media por vía vaginal. La hamaca o *sling* se fija a los tejidos por fibrosis, sin suturas, creando un uroligamento artificial reforzando el soporte uretral.

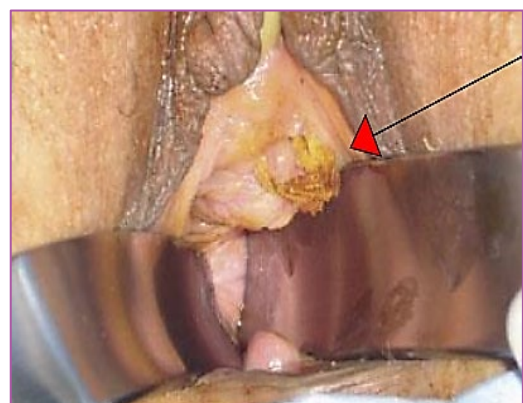
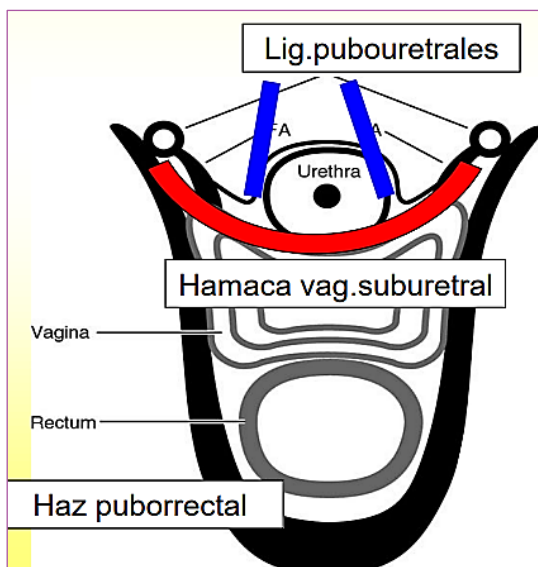
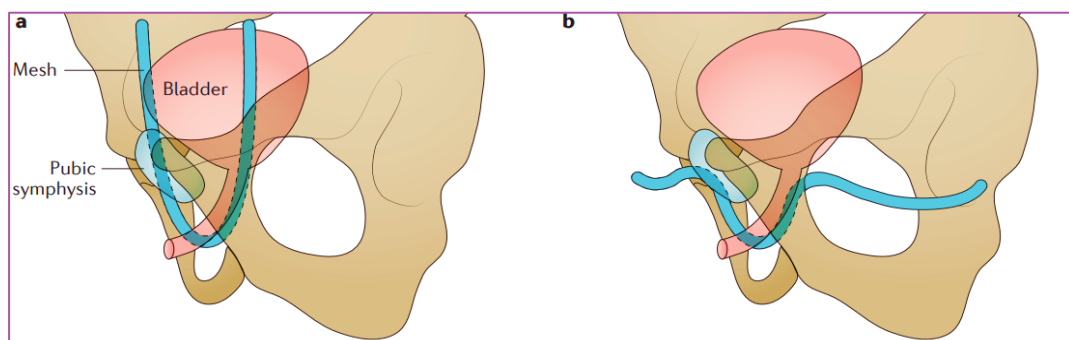
#### *Características del procedimiento*

- Tasa de curación de reportadas del 82-95 %
- Escaso dolor postoperatorio debido a la mínima disección de tejido
- Rápida recuperación
- Bajo índice de complicaciones
- Baja incidencia de trastornos miccionales obstructivos

## Tipos de procedimientos

- Sling suburetral retropúbico
- Sling suburetral transobturatriz
- Sling vaginal

En el gráfico que se ve a continuación, la imagen a y b representan la corrección quirúrgica mediante el uso de una malla sintética, retropúbica y transobturatoria, respectivamente.



Dentro de las complicaciones inherentes a los procedimientos de cabestrillos suburetrales, se destacan:<sup>(28, 29)</sup>

- Exposición de la malla 0,8-5 %
- Dolor posquirúrgico 3,5-7,2 %
- Infección 5 %
- Hematomas o sangrado severo 2-3 %
- Lesión uretral 0,6-3,5 %
- Perforación vesical 3,5-6 %
- Disfunción miccional 2,9-17,8 %

### Incontinencia urinaria de urgencia (IOU)

A diferencia de los cambios físicos asociados a la incontinencia de orina de esfuerzo, la incontinencia urinaria de urgencia (IOU) implica alteraciones fisiológicas de la función vesical. Se plantean tres etiologías principales intrínsecas a la vejiga que conducen a la IOU:<sup>(30)</sup>

---

#### ETIOLOGÍA DE LA IOU

Hiperactividad del detrusor	Presencia de contracciones no inhibidas, espontáneas del músculo detrusor durante la fase de llenado. Causa en general idiopática, también en lesiones neurales de la columna lumbosacra
Disminución en la <i>compliance</i> vesical	Aumento de la presión intravesical por disminución en la distensibilidad de sus paredes. Ejemplo: radioterapia pélvica
Hipersensibilidad vesical	Centrada en la función del urotelio y la información sensorial aferente. El urotelio es sensible a los estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

El diagnóstico, en una primera etapa, es clínico y se basa en la búsqueda de síntomas característicos: urgencia miccional, habitualmente asociado a aumento de la frecuencia miccional diurna y/o nocturna y que puede o no estar acompañado de incontinencia. Se deben excluir otras causas de síntomas irritativos del tracto urinario inferior (como infección urinaria) y patologías neurológicas.

Es recomendable evaluar una adecuada función miccional (ya sea mediante interrogatorio dirigido, uroflujometría o medición de residuo post miccional). El diario miccional constituye una herramienta valiosa ya que consigue objetivar frecuencia y volúmenes miccionales.

El examen físico general y genital debe ser realizado forma similar a lo expresado previamente a cada mujer que consulta por IO. Los signos de genitales de *síndrome urogenital de la menopausia* (antiguamente llamados atrofia urogenital) también deben ser buscados y registrados; la urgencia que forma parte de este síndrome, presenta buena respuesta al uso de estriol tópico. Es importante la utilización de cuestionarios de calidad de vida condición específica para IO.

En pacientes con sintomatología atípica, en casos de sospecha de disfunción del vaciado, en pacientes con antecedentes neurológicos o en caso de fracaso con el tratamiento de primera línea, está indicado el uso de exámenes complementarios como ecografía, cistoscopia y/o estudio urodinámico. Este último, se considera el mejor método para evaluar función del músculo detrusor.<sup>(31)</sup>

### **Tratamiento de la incontinencia de orina de urgencia (IOU)**

Se considera importante la atención multidisciplinaria de las mujeres con incontinencia urinaria de urgencia dado que en su gran mayoría son

pacientes añasas con comorbilidades y deterioro funcional-cognitivo.<sup>(23)</sup> El

CUADRO 5 detalla las distintas intervenciones terapéuticas en IOU.

TRATAMIENTO DE LA IOU	
Tratamiento de 1ª línea	<ul style="list-style-type: none"><li>- Reeducción vesical</li><li>- Restricción hídrica</li><li>- Rehabilitación del piso pelviano</li><li>- Restitución hormonal estrogénica local</li></ul>
Tratamiento de 2ª línea	Fármacos: drogas anti-colinérgicas/agonistas B3-adrenérgicos
Tratamiento de 3ª línea	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neuromodulación tibial posterior</li><li>- Inyecciones intravesicales de toxina botulínica</li><li>- Neuromodulación sacra</li></ul>

CUADRO 5

La ICS sugiere el uso del tratamiento de primera línea para incontinencia de orina de urgencia, dado que produce una mejoría de los síntomas en un rango reportado de un 50 a un 80 % de los casos.<sup>(31)</sup> Respecto a la terapia farmacológica, los fármacos antimuscarínicos han sido los más utilizados, logrando buenas tasas de respuesta (cercaas al 60 %), pero con altas cifras de abandono debido a la aparición los efectos adversos asociados a la poca selectividad en los receptores muscarínicos, entre los que se reportan la sequedad bucal, constipación, visión borrosa, deterioro cognitivo, alteraciones cardiológicas, somnolencia. Por este motivo, al momento de implementar un tratamiento farmacológico se elegirán las drogas que presentan mayor selectividad a los receptores de contracción del músculo detrusor (receptores M3).<sup>(32)</sup>

## Consideraciones sobre incontinencia urinaria mixta (IOM)

El escape involuntario de orina asociado tanto a apremio miccional como a esfuerzos por risa o tos corresponde a incontinencia urinaria mixta (IOM). Las estrategias diagnósticas y terapéuticas de esta condición, habitualmente, requieren abordar ambos aspectos de la fisiopatología. Es importante destacar que el orden cronológico en que se programen las conductas terapéuticas deberá basarse en el componente que molesta mayormente a la paciente.

## Prolapso de órganos pelvianos

El *prolapso de órganos pélvicos* (POP) se define como el descenso de una o más paredes de la vagina.<sup>(1)</sup> Como hemos reflejado anteriormente, la prevalencia del POP es variable y se incrementa con la edad. La probabilidad de pasar por una cirugía de POP a lo largo de la vida de una mujer es del 12,6 %.<sup>(33)</sup>

Los cambios anatómicos que se producen en las mujeres, especialmente las que han tenido partos, son muy frecuentes. Pero, ¿cuál es el punto de corte respecto al prolapso y la anatomía «normal»? Muchas mujeres con prolapso son asintomáticas.

Al considerar los factores de riesgo para desarrollar POP hay que comprender su fisiopatología. A continuación, se presentan los factores de riesgo que predisponen, incitan, promueven y descompensan los POP.<sup>(34)</sup>

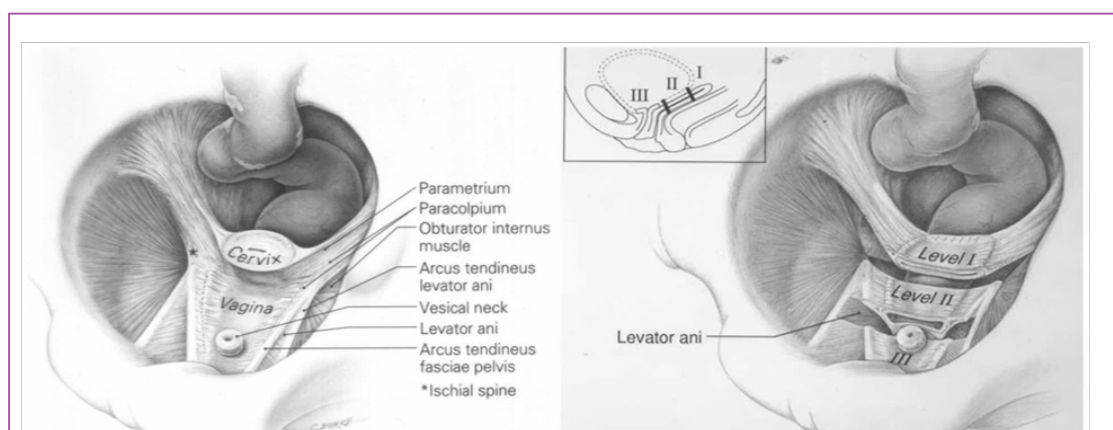


PREDISPONEN	INCITAN	PROMUEVEN	DESCOMPENSAN
Genético (congénito o hereditario)	Embarazo y parto	Obesidad	Envejecimiento
Raza: blanca > afroamericana	Cirugías (ej. histerectomía por prolapso)	Hábito tabáquico	Menopausia
Género: mujer > hombre	Miopatía Neuropatía	Constipación crónica Actividades laborales o recreacionales donde se levante peso	Neuropatía/Miopatía Fragilidad Medicaciones

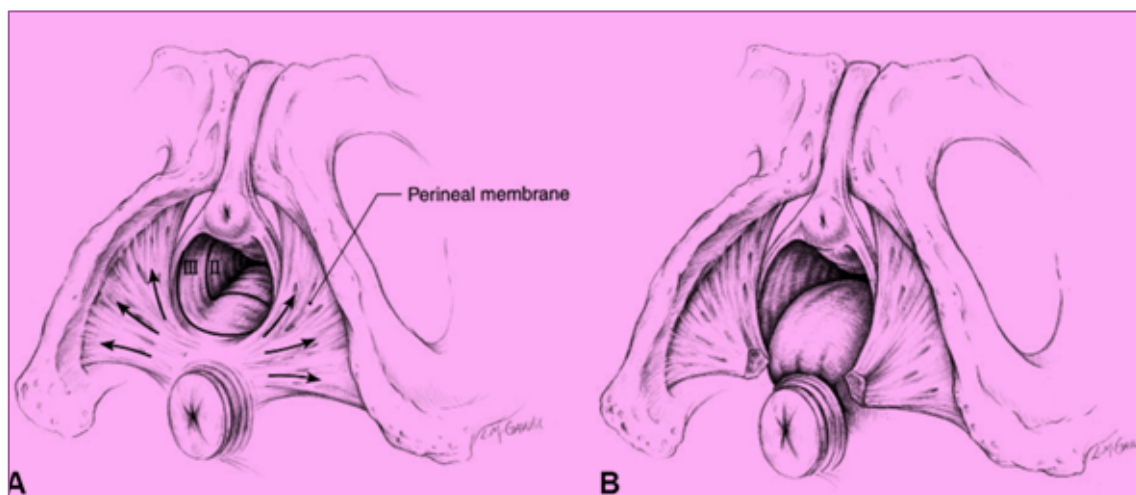
La vagina es considerada un órgano virtual, en donde ambas paredes, anterior y posterior se encuentran colapsadas.

Los elementos de suspensión vaginal se dividen en tres:<sup>(19)</sup>

- **Nivel 1:** complejo uretrosacros-parametrios (dan soporte el ápice vaginal y cérvix uterino)
- **Nivel 2:** fascia endopélvica (da soporte al tercio medio de la vagina)
- **Nivel 3:** membrana perineal y cuerpo perineal (da soporte al tercio distal de la vagina)



Estos niveles de suspensión vaginal se ven afectados por los nacimientos. Cuando el nivel 3 se ve afectado, el hiato urogenital cambia de conformación, la cavidad vaginal se convierte en una cavidad real y por acción de la gravedad alguna de las paredes, empieza a llenar ese espacio.



## Enfoque de diagnóstico

### Síntomas

Los síntomas del POP pueden no ser específicos de los diferentes compartimentos comprometidos, pero sí suelen reflejar la etapa general del prolapso en su sitio más avanzado. Un ejemplo claro se evidencia cuando se produce el descenso del cuello uterino hacia la vagina, donde es posible que las mujeres descubran que ya no pueden usar tampones.

Cuando el POP se encuentra por encima del himen, puede ser imperceptible el paciente pero pueden acompañarse de síntomas como presión, pesadez o sensación de cuerpo extraño en vagina. Estos son los síntomas que se presentan con mayor frecuencia. El dolor pélvico y el dolor lumbar no han demostrado tener correlación directa con esta patología.

Las mujeres con prolapso a menudo tienen síntomas urinarios, que involucran un espectro amplio de posibilidades, desde la incontinencia de orina a los trastornos disfuncionales del vaciado. La obstrucción uretral ocurre alrededor del 60 % de las mujeres con prolapso vaginal anterior de grado 3 y 4.<sup>(35)</sup> A medida que avanza el prolapso, es menos probable que las mujeres tengan incontinencia de esfuerzo y más probable la necesidad de reducir manualmente el prolapso para iniciar la micción. Las mujeres pueden tener un historial remoto de incontinencia de esfuerzo que se resolvió a medida que el prolapso se hizo más avanzado. Cuando existe obstrucción uretral comúnmente se acompaña de disfunción miccional, la cual puede manifestarse con síntomas como aumento de la frecuencia urinaria, chorro lento en dos o tres tiempos, sensación de vaciado vesical incompleto, etc.

En todas las mujeres con prolapso deben buscarse síntomas defecatorios como esfuerzo excesivo, sensación de vaciado rectal incompleto o la necesidad de presión perineal o vaginal o intrarectal para lograr la defecación. Algunas mujeres con prolapso evitan las relaciones sexuales vaginales por preocupación o vergüenza. Otras experimentan incontinencia urinaria o fecal (o miedo a la incontinencia) que interfiere con la actividad sexual. La evaluación de la función sexual es particularmente importante antes y después de la cirugía, para que cualquier posible efecto adverso pueda ser reconocido y abordado.

### **Examen físico**

El examen físico se enfoca en el examen pélvico, comenzando con una inspección cuidadosa de la vulva y la vagina para identificar erosiones, ulceraciones u otras lesiones. Las lesiones sospechosas deben ser biopsiadas inmediatamente. Las úlceras de apariencia benigna se deben observar de cerca y realizar una biopsia si no se resuelven con el

tratamiento local con estrógeno tópico. La extensión del prolapso debe evaluarse sistemáticamente.

A fin de estandarizar y valorar criterios que permitan comparar publicaciones de distintos centros o la realización de evaluaciones longitudinales y estudios colaborativos, la Sociedad Internacional de Continencia adoptó el sistema de estadificación del prolapso de los órganos pélvicos conocido como POPQ (*Pelvic Organ Prolapse Quantification System*) en el año 1995, siendo aceptada por la Sociedad Americana de Uroginecología y la Sociedad de Cirujanos Ginecológicos.<sup>(35, 36)</sup> Este sistema utiliza como referencia nueve medidas: la distancia en centímetros con respecto al himen a cada uno de seis puntos fijos en la pared vaginal (dos en la pared vaginal anterior, dos en la posterior y dos en el fondo vaginal) y tres mediciones perineales también en cm las cuales se consignan en una tabla (TABLA I). Se simboliza con el signo (+) cualquier medición fuera del himen y con el signo (-) si está por dentro de él.

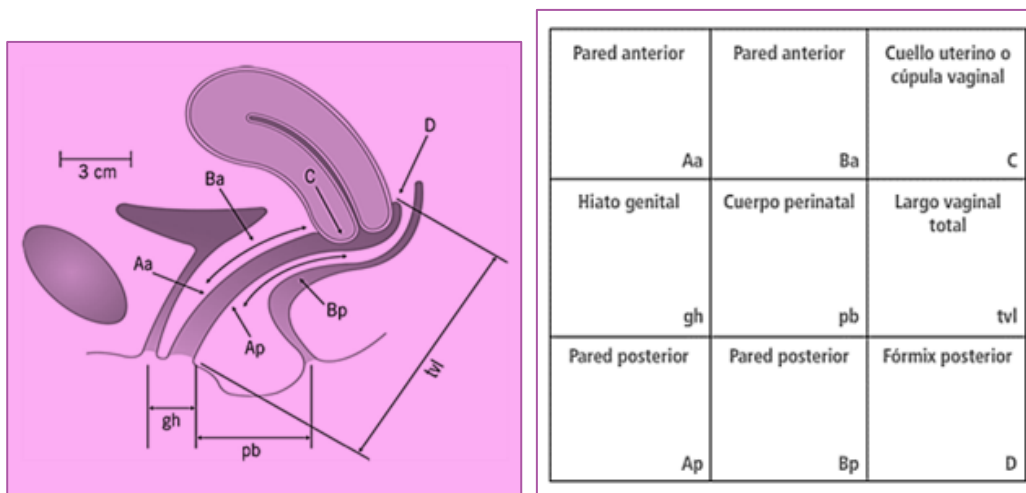


TABLA I. REGISTRO DEL DEL POP.Q

Para facilitar la estadificación en la práctica clínica se incluyó una gradación ordinal del grado de prolapso (TABLA II). En esta se asigna el

estadio según cual sea la protrusión máxima demostrada. El POP.Q ha demostrado ser útil, confiable y fácil de aprender. La evaluación clínica de la paciente demora entre dos y tres minutos y es altamente reproducible, independientemente de la experiencia del examinador.

GRADOS	
GRADO 0	Sin prolapso. Aa, Ba, Ap y Bp tienen un valor de -3, C y D tienen un valor que va de $-(Tvl)$ a $-(Tvl-2)$
GRADO I	La porción más distal del prolapso está a más de 1 cm por sobre el himen
GRADO II	La porción más distal del prolapso está entre -1 y +1 cm con respecto al himen
GRADO III	La porción más distal del prolapso está a menos de 2 cm sobre el largo vaginal total (LVT-2)
GRADO IV	Procidencia genital. La porción más distal está a más de 2 cm sobre el largo vaginal total (LVT-2)

TABLA II. ESTADIOS DEL POP.Q

Con el prolapso avanzado, generalmente no es difícil determinar la extensión del prolapso y sus constituyentes (vagina anterior y posterior, cuello uterino o vértice vaginal). Paradójicamente, con un prolapso menos avanzado, puede ser más difícil identificar sus componentes, en particular solo mediante inspección. El uso de espéculos vaginales o retractores es muy útil para determinar qué sitios vaginales se ven afectados por el prolapso.



PROLAPSO DEL COMPARTIMIENTO APICAL



PROLAPSO DEL COMPARTIMIENTO ANTERIOR



PROLAPSO DEL COMPARTIMIENTO POSTERIOR

La extensión máxima del prolapso se demuestra con un examen de esfuerzo de pie cuando la vejiga está vacía. Los exámenes de pie no siempre son prácticos y las pequeñas diferencias pueden no ser clínicamente significativas. Sin embargo, si el examen inicial no reproduce los síntomas de la paciente o la descripción de su prolapso, se debe realizar un examen de esfuerzo de pie.

Otro paso importante en el examen físico es la evaluación de la fuerza muscular del piso pélvico. Durante el examen bimanual, mientras la

paciente está en posición de litotomía, se pueden palpar los músculos pélvicos los cuales están ubicados unos centímetros por dentro del himen (hora 4 y 8 en las paredes laterales). Se determina con el examen el tono muscular de reposo inicial y el aumento del tono con la contracción voluntaria, lo cual servirá como referencia para evaluaciones posteriores. También identifica a las mujeres que pueden beneficiarse de una intervención enfocada para fortalecer los músculos pélvicos. Es fundamental un médico experimentado en el área de rehabilitación del piso pélvico para educar sobre anatomía, función y propiocepción de la zona a ejercitar. Esto también se aplica a los músculos involucrados en la continencia anal y para ello se necesitara la evaluación de los mismos mediante un tacto rectal.<sup>(37)</sup> El tacto rectal será útil en la detección de patologías rectoanales concomitantes como procesos hemorroidales, desgarros musculares, etc.

### ***Estudios complementarios***

Como mínimo se deben estudiar con:

- ***Sedimento o cultivo de orina*** (descartar infección del tracto urinario).
- ***Volumen de orina residual posmiccional*** (aunque no hay consenso sobre un punto de corte residual posmiccional que sea «normal» versus «anormal», menos es mejor como indicador del vaciado vesical eficiente. Siempre que el volumen miccional inicial fuera superior a 150 ml, un volumen residual posterior a la micción inferior a 100 ml indica un vaciamiento vesical aceptable. Un volumen residual posmiccional superior a 100 ml indica un vaciado vesical alterado, que puede o no ser causado por el prolapso).

- **Presencia o ausencia de sensación vesical** (por volumen evacuado con sensación de plenitud, por diario miccional o por llenado vesical).
- **Pruebas de esfuerzo**, con vejiga llena con al menos 250 ml a prolapso reducido (no se ha estandarizado la reducción del prolapso ante las pruebas de esfuerzo. Las diferentes técnicas incluyen el uso de la hoja posterior de un espéculo, utilización de pesario, taponamiento vaginal. Independientemente de la técnica, evite la corrección excesiva del prolapso vaginal anterior para evitar falsos positivos y asegúrese de que la uretra no esté obstruida para evitar falsos negativos).

La presencia de infección urinaria reiterada, el volumen residual elevado y la alteración de la sensorialidad son marcadores de necesidad de tratamiento. Las pruebas de esfuerzo ponen de manifiesto la coexistencia de incontinencia de orina de esfuerzo manifiesta o enmascarada.

Al momento de la cirugía de prolapso se necesita un consentimiento informado muy preciso sobre los riesgos y beneficios de realizar o negar un procedimiento anti-incontinencia concomitante. En el peor escenario, la paciente puede recibir sobretratamiento y riesgo de trastornos del vaciado en todo su espectro. Por el contrario, cuando el procedimiento de incontinencia no se realiza al mismo tiempo que la reparación del prolapso, puede necesitar una segunda cirugía para tratar la incontinencia de esfuerzo nueva (no enmascarada) o persistente. Con procedimientos efectivos mínimamente invasivos que se pueden realizar con anestesia local, esta situación es menos problemática que en el pasado reciente. La clave es la comunicación abierta con la paciente sobre sus opciones y los



resultados esperados, para que pueda participar activamente y consensuar la toma de una decisión informada.

### **Enfoque terapéutico**

El manejo del POP incluye observación, rehabilitación del piso pélvico, uso de pesarios y cirugía. Desafortunadamente, hay poca información basada en evidencia con la cual aconsejar a nuestras pacientes y escasez de trabajos científicos que comparen enfoques de manejo. En la mayoría de los casos, los médicos deben confiar en su mejor juicio y en las preferencias de la paciente para seleccionar un plan terapéutico.

### **Indicaciones para el tratamiento**

La elección del tratamiento para el POP generalmente depende de la gravedad de los síntomas y la gravedad del prolapso, con la actividad y la salud general de la paciente, donde el impacto en la calidad de vida es determinante. Es importante destacar que la correlación entre muchos síntomas pélvicos y la extensión del prolapso es pobre. Los síntomas asociados con el prolapso en estadio I o estadio II requieren una evaluación cuidadosa, especialmente si se está considerando la cirugía.

### **Observación**

La observación es apropiada para las mujeres cuyos síntomas no son lo suficientemente molestos como para justificar una intervención activa. Cuando se enteran por primera vez del prolapso, muchas mujeres solo necesitan información y tranquilidad de que el tratamiento está disponible cuando se vuelven sintomáticos. Una evaluación cuidadosa servirá como línea de base con la que se pueden comparar los exámenes posteriores. Para una mujer por lo demás sana, la evaluación repetida se puede realizar convenientemente en su visita anual de control de salud. Se debe

instruir a la paciente para que solicite una visita anticipada si experimenta algún síntoma que la preocupe. Se le puede aconsejar que los cambios agudos rara vez ocurren en el marco de un prolapso temprano. No existe indicación de tratamiento activo, particularmente la cirugía, en mujeres con prolapso asintomático. Un antiguo consejo dice: «No se puede mejorar a un paciente asintomático; solo puedes empeorarlo». Este dicho es muy cierto para el POP.

Ocasionalmente, una paciente se presentará con prolapso avanzado y dirá que no le molesta o no siente nada. ¿Sigue siendo apropiada la observación?

Una consideración importante es la eficiencia en sus funciones miccionales o defecatorias. Es importante asegurarse de que el vaciado vesical sea adecuado. Si experimenta retenciones urinarias parciales y totales, la paciente corre el riesgo de sufrir infecciones urinarias persistentes o recurrentes y, posiblemente, urosepsis.

El epitelio vaginal expuesto se encuentra siempre en riesgo de erosión. En escasas ocasiones puede infectarse de forma secundaria y servir como fuente de sepsis. Aún más raro es el riesgo de evisceración, un evento de alta morbilidad y mortalidad.

Después de considerar estos riesgos y discutirlos con la paciente (y los miembros de la familia, según corresponda), si ella todavía prefiere la observación, recomendamos un seguimiento cercano, cada tres meses, para reevaluar los riesgos potenciales y la decisión de observación versus manejo activo. En el control de una paciente con POP de estadio II o mayor se deben solicitar sedimento urinario y el residuo postmiccional trimestralmente.

## Manejo conservador (no quirúrgico)

El tratamiento conservador del prolapso genital incluye el entrenamiento de los músculos del piso pélvico<sup>(38)</sup> y los pesarios.<sup>(39)</sup> Éste se enfoca en disminuir la frecuencia y la gravedad de los síntomas, retrasar o evitar la cirugía y prevenir el potencial empeoramiento del prolapso.

Se recomienda el manejo conservador cuando la cirugía presenta alto riesgo para la paciente o en mujeres que no desean cirugía. Se recomienda discutir la opción del manejo conservador con todas las mujeres antes de la cirugía.

### Pesarios

Los pesarios son una herramienta considerada órtesis, cuya función principal es el tratamiento del prolapso orgánico pélvico y/o incontinencia urinaria. El dispositivo se coloca a nivel intracavitario vaginal y funciona como soporte para los tejidos y las vísceras pélvicas que han sufrido un descenso.<sup>(40)</sup>

La mayoría de los pesarios son de silicona lo que presente las siguientes ventajas:

- no alergénicos
- impermeables a olores y secreciones
- resistentes a la limpieza repetida
- flexibles y superficie suave

Existen distintos tipos de pesarios que se adaptan al tipo de prolapso que tenga la paciente. Las pacientes con hiato urogenital poco competente deben utilizar pesarios con volumen tipo cubos o donas o Gellhorn. Los aros de siliconas pueden tener o no soporte así como también un codo

para tratamiento de la incontinencia de esfuerzo concomitante (ver FIGURA 8). La falla en el uso del pesario puede estar determinada por la relación a la longitud vaginal (vagina corta menor a 4 cm) o al hiato urogenital amplio (con una superficie mayor a 20 cm<sup>2</sup>).<sup>(41)</sup>



FIGURA 8. TIPOS DE PESARIOS



Luego de dos meses de uso, alrededor del 90 % de las mujeres usuarias de pesario perciben satisfacción con el dispositivo, con resolución de casi todos los síntomas de prolapso. Las usuarias de pesarios deben tener una *toilette* del dispositivo cada 3-4 meses. Muchas logran autonomía para su

extracción y re-colocación de manera que no necesitan al médico para ello. Se ha visto que en mujeres sexualmente activas la aceptación es alta, y hasta un 60 % continúa usándolo a largo plazo (hasta 2,5 años). La queja más frecuente por uso de pesario es el flujo de tipo inflamatorio inespecífico y el sangrado secundario a una erosión de la mucosa vaginal, esta última suele llevar a la interrupción de su uso para tratamiento de la úlcera.<sup>(42)</sup>

La única contraindicación para la utilización de pesarios es su ausencia de control.

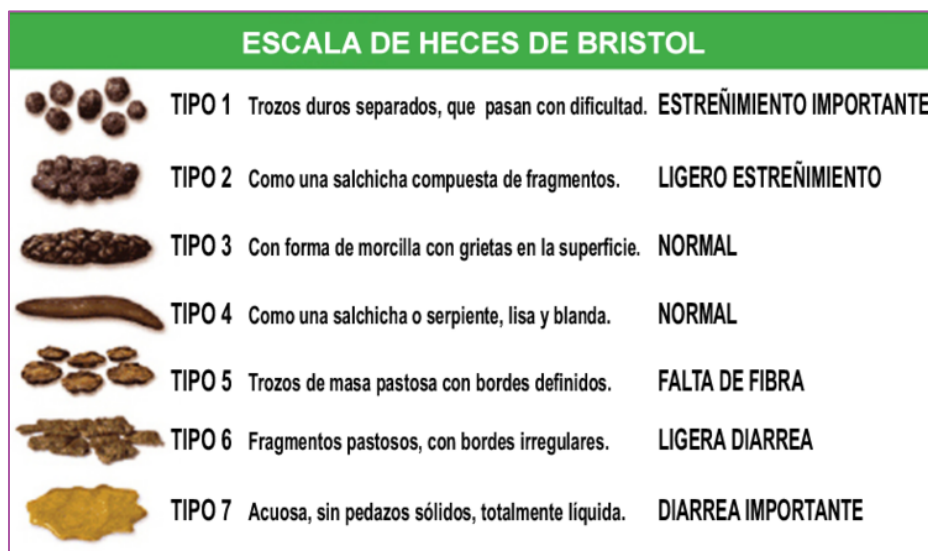
## Rehabilitación de los músculos del piso pelviano (RMPP)

La rehabilitación de los músculos del piso de la pelvis, intensiva y supervisada, durante los tres primeros meses del tratamiento conservador suele ser una alternativa muy útil en aquellas pacientes con estadios iniciales (I y II) y síntomas asociados como incontinencia de orina, gases o materia fecal, trastornos disfuncionales, etc.<sup>(43)</sup>

Objetivos de la RMPP en el prolapso:

- mejorar la fuerza de los músculos del piso pélvico para mejorar el soporte estructural para los órganos pélvicos;
- mejorar la coordinación y sincronización de los músculos del piso pélvico, para proporcionar apoyo a los órganos pélvicos durante los aumentos de la presión intraabdominal;
- disminuir los síntomas asociados a disfunciones urinarias, defecatorias y sexuales.

Por lo general, no es posible determinar si los síntomas son anteriores a los hallazgos físicos, o viceversa. De hecho, desde un punto de vista clínico, probablemente sea irrelevante. En primer lugar, se deben abordar los síntomas de la paciente. Como hemos visto previamente, es importante la pesquisa clínica de las disfunciones urinarias. En caso de que la paciente presente síntomas gastrointestinales se deberá realizar una evaluación completa desde esta perspectiva. Se interroga respecto a la historia dietética enfocada a la ingesta de fibra y líquidos, se obtiene también el historial de ejercicio, revisión de medicamentos con efectos adversos gastrointestinales e historial intestinal, son importantes. La frecuencia y consistencia de las deposiciones, para esto último es de suma utilidad la escala de Bristol (ver gráfico a continuación).



El examen físico debe centrarse en el examen anorrectal, la estadificación del prolapso y la evaluación de los músculos pélvicos. Se debe realizar un examen de detección de cáncer colorrectal apropiado para la edad.

En caso de no existir una patología gastrointestinal, se recomienda un tratamiento para regular su hábito intestinal y evitar el esfuerzo defecatorio. Para ello se indica modificar la ingesta de líquidos y fibra (hasta un total de 6 a 8 vasos de líquido y al menos 20 gramos de fibra por día) en concomitancia el ejercicio físico. Se sugiere organizar un horario regular de deposiciones, idealmente después de las comidas. Puede existir la necesidad de agregar laxantes osmóticos (por ejemplo, polietilenglicol) o catárticos (por ejemplo, bisacodilo). En casos seleccionados, supositorios o enemas diariamente.

El anismo o disfunción rectoesfinteriana puede estar presente en pacientes con prolapso de órganos pélvicos y se caracteriza por una incoordinación entre el recto y el esfínter externo en el momento de la evacuación de las heces. En estos casos no se logra la relajación adecuada de los músculos involucrados en el acto defecatorio, lo que constituye una obstrucción al tracto de salida de la materia fecal. En pacientes que presentan anismo hay que considerar la rehabilitación rectoanal con *biofeedback* de relajación como terapéutica de los síntomas.

## Manejo quirúrgico

El objetivo principal de la cirugía es aliviar o mejorar los síntomas del prolapso y, si es posible, los síntomas asociados con las disfunciones urinarias, defecatorias y sexuales.

En la cirugía de POP el abordaje puede ser:

- vaginal
- abdominal (abierto o laparoscópico)
- o una combinación de ambos

Dependiendo de la extensión y ubicación del prolapso, la cirugía generalmente implica una reparación integral que aborda la pared vaginal anterior, el tercio proximal o ápex, la pared vaginal posterior y el hiato urogenital. De manera concomitante se puede planificar una cirugía anti-incontinencia.

La elección del tipo de cirugía estará condicionada al tipo y la severidad del POP, la formación y la experiencia del cirujano, la preferencia del paciente y el resultado quirúrgico deseado. Los procedimientos para el prolapso se pueden categorizar ampliamente en tres grupos:

- **Reconstructivos:** utilizan las estructuras de soporte endógenas del paciente (tejidos propios)
- **Compensatorios:** intentan reemplazar el soporte deficiente con algún tipo material, ya sea sintético, alogénico, xenogénico o autólogo
- **Obliterativos**

## **Procedimientos reconstructivos vía vaginal**

### ***Pared vaginal anterior***

El prolapso vaginal anterior se ha reparado tradicionalmente con colporrafia anterior, en la que el epitelio vaginal se separa del tejido conjuntivo fibromuscular subyacente, seguido de la plicatura de la capa muscular vaginal en la línea media con una serie de puntos separados, en uno, dos o más planos, generalmente con sutura absorbible, escisión de exceso de epitelio y cierre. Las variaciones incluyen colocar material de injerto encima o en lugar de la plicatura de la línea media. Hasta que haya evidencia que demuestre un beneficio a largo plazo del uso de materiales sobre la colporrafia anterior, recomendamos el uso de suturas de



absorción tardía como Vicryl o polidioxanona N° 1 (PDS; Ethicon, Somerville, NJ), con plicatura en la línea media.

Richardson reintrodujo el concepto de reparación paravaginal, que vuelve a unir el surco vaginal lateral anterior al músculo obturador interno y la fascia al nivel del arco tendinoso de la fascia de la pelvis («línea blanca»), generalmente realizado como un procedimiento bilateral, a través de acceso transvaginal o retropúbico (abdominal o laparoscópico). Este procedimiento ha caído en desuso ya que la curva de aprendizaje es alta y los resultados son malos en manos no entrenadas. Por otra parte los resultados que la comparan con la colpografía anterior no han demostrado ser superiores.<sup>(44)</sup>

El prolapso de la pared vaginal anterior recurrente sigue siendo el talón de Aquiles de la cirugía pélvica reconstructiva. Y se ha demostrado la relación estrecha entre los defectos de la pared vaginal anterior y el ápex vaginal, por lo que muchas pacientes deben ser cuidadosamente evaluadas para una reconstrucción concomitante tanto del nivel I como del nivel II de suspensión.<sup>(45)</sup>

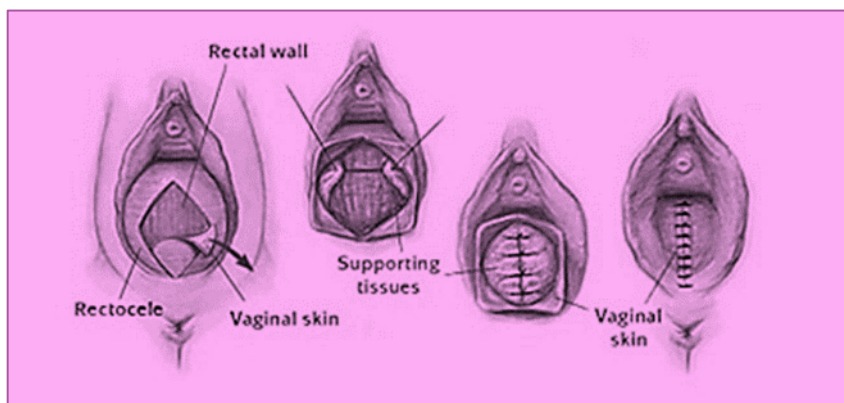
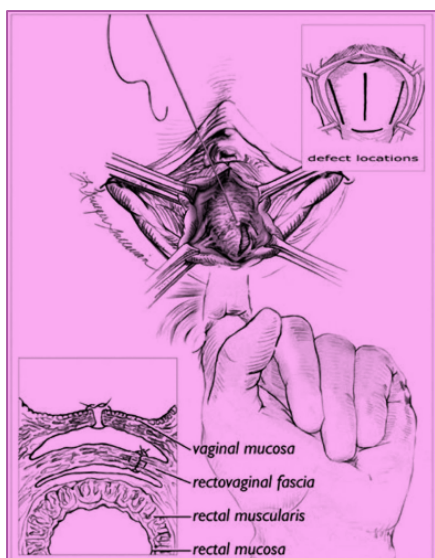
### ***Pared vaginal posterior***

La colpografía posterior tradicional implica la separación del epitelio vaginal del tejido conjuntivo fibromuscular subyacente (que incluye el tabique rectovaginal, entre la musculatura vaginal y la adventicia rectovaginal), seguida de la plicatura de la línea media con puntos separados en varios planos, la escisión del exceso de epitelio, y cierre. Estos puntos de refuerzo suelen realizarse con suturas de absorción retardada como la poliglactina 910 (Vicryl) o la polidioxanona (PDS). La perineorrafia es la parte final de la reparación del POP y permite que la vaginal adopte una posición horizontal en sus dos tercios proximales.<sup>(46)</sup>

La colocación de material de refuerzo no ha demostrado ser eficaz en términos de curación, adicionando complicaciones, por lo que su uso se desaconseja. La necesidad de realizar o no la plicatura del elevador dependerá del tamaño inicial del hiato urogenital. La dispareunia después de la reparación posterior se ha atribuido a la manipulación del haz puborrectal si se forma una banda o un estrechamiento dentro de la vagina. El estrechamiento también puede ocurrir con una perineorrafia demasiado agresiva. Por ello recomendamos valorar un equilibrio en la reconstrucción para poder volver a un canal vaginal funcional y estructuralmente virtual. La rehabilitación con masajes vaginales y la utilización de estrógenos locales son importantes en el manejo postoperatorio de cualquier cirugía reconstructiva.

La reparación específica del sitio repara el defecto puntual (transversal, longitudinal). Se expone fácilmente en defectos pequeños a través del tacto rectovaginal, una vez realizada la disección del epitelio vaginal de las capas subyacentes para exponer el defecto y cerrarlo con puntos separados de sutura generalmente absorbible, seguido del cierre del epitelio vaginal. Recomendamos volver a unir el tejido conectivo rectovaginal al cuerpo perineal en todas las reparaciones cuando se identifique una separación. Evitar el exceso de tensión, evitar excisión de mucosa vaginal y piel perineal disminuyen la probabilidad de que la paciente reporte dispareunia *de novo*, secundaria a una estenosis iatrogénica.<sup>(47)</sup>

Los datos a mediano y largo plazo demuestran que la colporrafia posterior tradicional sigue siendo el procedimiento estándar para la reparación de la pared posterior.



## Ápice vaginal

El prolapso apical incluye prolapso uterino y el prolapso de la cúpula vaginal, con o sin enterocele. Algunos casos de prolapso uterino también se presentan con una marcada elongación del cuello uterino, lo que lleva a la exposición del cérvix a pesar que el soporte apical sea normal.

El tratamiento estándar para el prolapso uterino sintomático ha sido la histerectomía con procedimientos para suspender el vértice vaginal, abordar el enterocele cuando esté indicado, reparar el prolapso vaginal anterior y posterior coexistentes y realizar procedimientos contra la incontinencia según sea necesario. Es particularmente importante enfatizar que la histerectomía *per se* no repara el prolapso y se deben arbitrar procedimientos específicos de suspensión de la cúpula vaginal para su corrección. En la última década y entendiendo que el problema está siempre en los elementos de soporte vaginal, y no en el órgano (útero), han ganado espacio las técnicas de suspensión apical con preservación uterina.

Las ventajas que presentan estas técnicas son:

- Disminución de la morbilidad (sangrado, lesiones de la vía urinaria)
- Disminución del tiempo operatorio y estadía hospitalaria
- Resultados equivalentes en términos de curación subjetiva y objetiva

La reparación del enterocele generalmente se realiza en el contexto de procedimientos concomitantes, ya sea por acceso vaginal, abdominal abierto o laparoscópico con o sin utilización de materiales de refuerzo o compensatorios. La técnica de resolución dependerá de la vía de abordaje.

## Cirugías reconstructivas para el tratamiento del prolapso apical

---

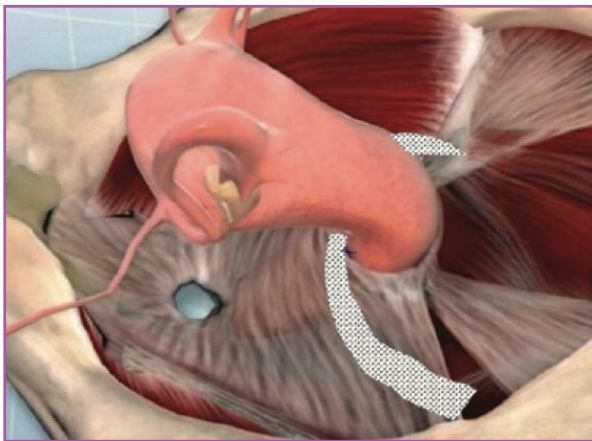
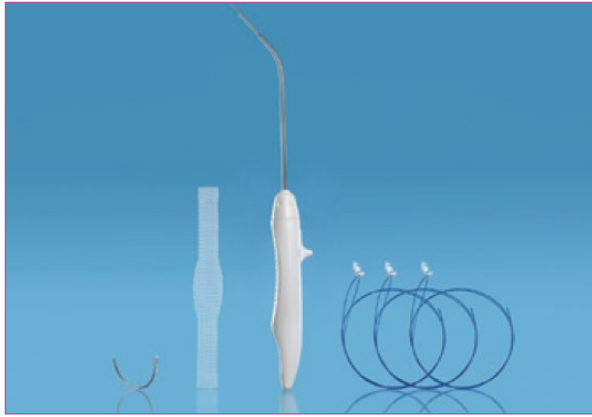
VÍA DE ABORDAJE	
Vaginal	Con histerectomía concomitante: <ul style="list-style-type: none"><li>- suspensión alta al ligamento uterosacro</li><li>- colpopexia al ligamento sacroespinoso convencional</li><li>- colpopexia al músculo iliococcigeo</li></ul> Con preservación uterina: <ul style="list-style-type: none"><li>- histeropexia al ligamento sacroespinoso con malla de refuerzo</li></ul>
Abdominal	Histeropexia al sacro con refuerzo de malla Colposacropexia con refuerzo de malla

---

## Procedimientos reconstructivos por vía vaginal

### Histeropexia o colpoptexia al sacroespinoso

La fijación del ligamento sacroespinoso implica la unión del cérvix uterino (en caso de no realizar histerectomía) o vértice vaginal al ligamento sacroespinoso. Como dato técnico de importancia se debe tener en cuenta que para lograr este tipo de anclaje debemos contar con un largo total vaginal mayor a 7 cm. Inicialmente descrito como un procedimiento unilateral, puede también realizarse bilateralmente. El acceso es tradicionalmente extraperitoneal a través de la vagina posterior, se realiza una disección de la fosa para-rectal hasta identificar la espina ciática y el ligamento donde se da un punto con una sutura de absorción retardada (PDS) o no absorbible (Prolene).<sup>(48)</sup> Los nuevos dispositivos protésicos permiten anclar un arpón sobre el ligamento. La ventaja es que no hay dispersión en relación a la aguja del punto tradicional y que también permite el acceso paravesical pudiendo de esta manera hacer un refuerzo apical anterior. Estos arpones, con sutura de Prolene, vienen acompañados de una malla de polipropileno tipo I, que se fija al nivel I (preferentemente al cérvix, para minimizar el riesgo de erosiones). La sutura se une a la malla evitando la tensión y actuando de puente intermediario entre el tejido y la sutura, evitando el desgarro y la potencial recidiva. Los riesgos potenciales de la suspensión al ligamento sacroespinoso son la hemorragia y el dolor somático por atrapamiento del nervio pudiendo. Para evitar estas complicaciones existe un área de seguridad en el ligamento en su tercio medio, alejado lateralmente de la espina ciática, lugar por donde pasa el paquete neurovascular pudiendo y alejado del sacro por donde salen las raíces sacras. El siguiente esquema grafica los dispositivos modernos y la configuración espacial de la malla luego de su colocación.



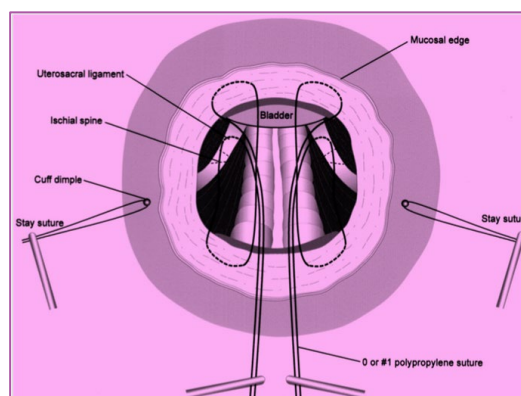
Otro procedimiento para el compartimiento apical es la suspensión vaginal iliococcígea que implica la unión del vértice vaginal a la fascia del músculo iliococcígeo. Se realiza, generalmente, en forma bilateral. La disección extraperitoneal por debajo de la espina ciática se aborda desde una incisión vaginal posterior en la línea media, se coloca una sutura de polidioxanona (PDS) Nº 1 y se une al vértice vaginal

con un punto de polea. Realizamos el procedimiento de forma bilateral. Este procedimiento es una opción terapéutica válida en vaginas cortas cuya longitud total es inferior a los 7 cm.<sup>(49)</sup>

La suspensión útero-sacral alta es una técnica ampliamente utilizada en Estados Unidos. Lo que busca esta técnica quirúrgica es la suspensión del ápice vaginal a través de su fijación alta al ligamento úterosacro. Para ello se accede al fondo de saco posterior, en búsqueda del remanente del ligamento úterosacro con pinzas de Allis, las cuales se ubicarán en la cara medial y posterior de la espina ciática. Se colocan hasta tres suturas en cada ligamento y se incorporan a la capa fibromuscular anterior y posterior de la vagina, así como a la mucosa vaginal. Con el ajuste de estas suturas, se suspende el vértice vaginal derecho e izquierdo del ligamento úterosacro ipsilateral sin tensión. Este último punto es fundamental para evitar las complicaciones inherentes al procedimiento, como por ejemplo,

la obstrucción intestinal. Si se utilizan suturas permanentes, los nudos deberán ajustarse hacia el lado peritoneal de la reparación. Una de las complicaciones más temida de este procedimiento es la lesión del uréter, que en la curva de aprendizaje suele llegar al 11 %, siendo igual de importante en manos entrenadas (de un 1-2 %).<sup>(50)</sup>

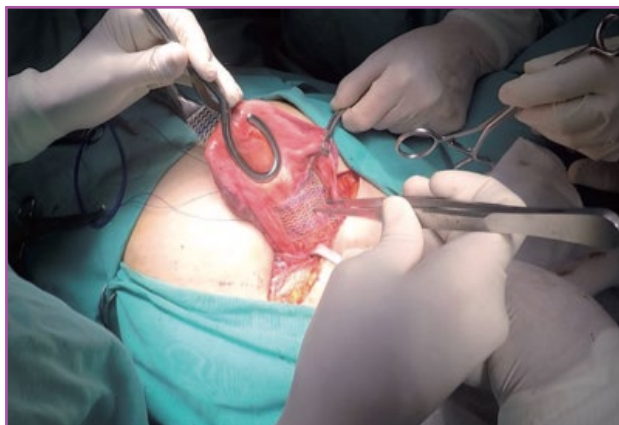
Una medida de seguridad antes de anudar las suturas es realizar una cistoscopia con prueba de índigo carmín para verificar la integridad de la vía urinaria. La ausencia o retraso en la salida del colorante puede ser sugestiva de compromiso de la vía urinaria, lo que lleva a retirar y reposicionar las suturas homolaterales al uréter afectado.



## Procedimientos reconstructivos por vía abdominal

### Colposacropexia-colposacrohisteropexia

La colpoxepia al sacro usa material de polipropileno, macroporoso, monofilamento, adherido al vértice vaginal anterior y posterior (o al cérvix si el útero se preserva) y suspendido al ligamento longitudinal anterior del sacro para reparar el prolapso apical.



Se recomienda el uso de dos suturas permanentes en el ligamento longitudinal anterior a nivel del promontorio y se fija una malla de polipropileno, en forma de Y. La vagina anterior y posterior se unen a la malla con puntos de reabsorción lenta (de cinco y siete puntos en cada cara vaginal). Luego se procede al cierre peritoneal sobre la malla y la obliteración del fondo de saco para el tratamiento o la prevención del enterocele. Las tasas de curación oscilan entre el 78 % y el 100 % para el prolapso apical.<sup>(51)</sup>

Las complicaciones asociadas con la colpopexia al sacro se dividen en tres categorías principales: 1) hemorragia intraoperatoria, ocurre cuando las venas sacras son laceradas y se retraen hacia el sacro, las consecuencias de esto pueden ser tan graves como la muerte de no poder controlarla; 2) laparotomía (adherencias, obstrucción intestinal) y 3) infección o erosión del material. La tasa de erosión vaginal a largo plazo llega al 10 %, por lo que se recomienda evitar abrir la vagina siempre que sea posible. En este sentido la preservación uterina sería un factor protector.<sup>(52)</sup>

La colposacropexia abierta, laparoscópica o robótica han demostrado tener la misma tasa de éxito en relación a la curación, siendo esta última



más mórbida en términos de dolor, tiempo quirúrgico y costosa para el sistema de salud.

## Cirugía obliterativa

Los procedimientos reconstructivos pueden durar varias horas y están asociados con una pérdida de sangre potencialmente mayor y una mayor morbilidad con una anestesia más prolongada. En las pacientes que no desean preservar el canal vaginal, la colpocleisis es la opción más recomendada. Existen variaciones en la obliteración del canal vaginal, la colpocleisis parcial (en la que se deja una porción del epitelio vaginal, que proporciona vías de drenaje para el flujo cervical u otra secreción genital superior), la colpectomía total (en la que se extrae todo el epitelio vaginal del himen en la parte posterior hasta 0,5 a 2,0 cm del meato uretral externo en la parte anterior). Si se realiza una histerectomía, la pérdida de sangre es mayor y el tiempo operatorio es más largo que los procedimientos sin histerectomía. La técnica se completa con una plicatura del elevador y una perineorrafia alta para reforzar el soporte posterior y reducir el hiato genital, con el objetivo de reducir la posibilidad de prolapso recurrente. Las tasas de éxito que oscilan entre el 91 y el 100 %, por lo que se considera la cirugía más ética a la hora de abordar una paciente añosa con comorbilidades. La colpocleisis es una cirugía que puede realizarse con anestesia local. Y tiene también como potencial daño la lesión del uréter por lo que se recomienda la cistoscopia al final del procedimiento con colorante. <sup>(53, 54)</sup>

## Conclusiones

La uroginecología constituye una subespecialidad clínico-quirúrgica de suma importancia en la atención de la salud de las mujeres debido a que las disfunciones del piso de la pelvis (incontinencia urinaria, prolapso de órganos pélvicos, disfunciones miccionales, defecatorias y sexuales) constituyen una problemática ampliamente prevalente en la población femenina.

La atención primaria del médico debe ser proactiva en la identificación de los síntomas asociados a las disfunciones del piso pelviano, como así también en su prevención. La derivación oportuna a especialistas en el área constituye la piedra angular en la atención de estas patologías y la chance de mejorar los resultados en las mujeres afectadas. El enfoque multidisciplinario es fundamental en el logro de los objetivos del paciente y del profesional actuante.

## Bibliografía

- (1) ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, ET AL. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-178.  [<https://doi.org/10.1002/nau.10052>](https://doi.org/10.1002/nau.10052)
- (2) LITWIN MS, SAIGAL CS, YANO EM, ET AL. Urological Diseases in America project: Analytical methods and principal findings. *J Urol*. 2005;173(3):933-937.  [<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152365.43125.3b>](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152365.43125.3b)
- (3) HARRIS SS. Care Seeking and treatment for urinary incontinence in a diverse population. *J Urol*. 2007;177(2):680-684.  [<https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.045>](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.045)

- (4) MORRILL M, LUKACZ ES, LAWRENCE JM, NAGER CW, CONTRERAS R, LUBER KM. Seeking healthcare for pelvic floor disorders: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):86.e1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.051>>
- (5) HANNESTAD YS, ROSVEIT G, SNADVIK H, HUSKAAR S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPICONT study. *Epidemiology of incontinence in the County of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol.* 2000;50(11):1150-1157. <[https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00232-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00232-8)>
- (6) THOMAS TM, PLYMAT KR, BLANNIN J, MEADE TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ.* 1980;281(6250):1243-1245. <<https://doi.org/10.1136/bmj.281.6250.1243>>
- (7) CHIARELLI P, BROWN W, MCLDUFF P. Leaking urine: prevalence and associated factors in Australian women. *Neurourol Urodyn.* 1999;18:567. <[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6777\(1999\)18:6%3C567::aid-nau7%3E3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6777(1999)18:6%3C567::aid-nau7%3E3.0.co;2-f)>
- (8) TOWNSEND MK, DANFORTH KN, ROSNER B, ET AL. Body mass index, weight gain, and incident urinary incontinence in middle-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;110:346-353. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000270121.15510.57>>
- (9) TOWNSEND MK, CURHAN GC, RESNICK NM, ET AL. BMI, waist circumference, and incident urinary incontinence in older women. *Obesity.* 2008;16:881-886. <<https://doi.org/10.1038/oby.2008.14>>
- (10) SHERBURN M, GUTHRIE JR, DUDLEY EC, O'CONNELL HE, DENNERSTEIN L. Is incontinence associated with menopause? *Obstet Gynecol.* 2001;98:628-633. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01508-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01508-3)>
- (11) WAETJEN LE, YE J, FENG WY, JOHNSON WO, GREENDALE GA, SAMPSELLE CM, ET AL. Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):989-998. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181bb531a>>
- (12) STEELE A, KOHLI N, MALLIPEDDI P, KARRAM M. Pharmacologic Causes of Female Incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10:106-110. <<https://doi.org/10.1007/s001920050027>>
- (13) ZUNZUNEGUI P, RODRÍGUEZ-LASO A, GARCÍA DE YÉBENES MJ, ET AL. Prevalencia de la incontinencia urinaria y factores asociados en hombres y mujeres mayores de 65 años. *Aten Prim.* 2003;32:337-342.
- (14) ABRAMS P, CARDOZO L, KHOURY S, WEIN A. *Incontinence. 2nd International Consultation on Incontinence.* Plymouth: Health publication Ltd.; 2002.
- (15) ROBLES JE. La incontinencia urinaria. En: *Anales del sistema sanitario de Navarra.* Gobierno de Navarra. Departamento de Salud, 2006. p. 219-231.

- (16) HUNSKAAR S, BURGIO K, DIOKO A, HERZOG A, HJÄLMAS K, LAPITAN M. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds.). *Incontinence*, 2nd edition. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd; 2002. p. 165.
- (17) DELANCEY JO. The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. *World J Urol*. 1997;15(5):268-274. <<https://doi.org/10.1007/bf02202011>>
- (18) PETROS PE, ULMSTEN UI. An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;153:7-31. <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.1990.tb08027.x>>
- (19) ASHTON-MILLER JA, DELANCEY JO. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1101(1):266-296. <<https://doi.org/10.1196/annals.1389.034>>
- (20) DWYER PL. Differentiating stress urinary incontinence from urge urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;86(Suppl.1):S17-S24. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.04.029>>
- (21) KARRAM MM, BHATIA NN. The Q-tip test: standardization of the technique and its interpretation in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1988;71(6 Pt 1):807-811.
- (22) THÜROFF JW, ABRAMS P, ANDERSSON K-E, ARTIBANI W, CHAPPLE CR, DRAKE MJ, HAMPEL C, NEISIUS A, SCHRÖDER A, TUBARO A. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol*. 2011;59(3):387-400. <<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.11.021>>
- (23) SMITH A, BEVAN D, DOUGLAS HR, JAMES D. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f5170. <<https://doi.org/10.1136/bmj.f5170>>
- (24) INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
- (25) SUBAK LL, WING R, WEST DS, ET AL. PRIDE INVESTIGATORS. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360:481-490. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa0806375>>
- (26) BØ K, HILDE G. Does it work in the long term?—A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(3):215-223. <<https://doi.org/10.1002/nau.22292>>

- (27) DMOCHOWSKI RR, BLAIVAS JM, GORMLEY EA, ET AL. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2010;183(5):1906-1914. <<https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.2369>>
- (28) SUNG VW, ROGERS RG, SCHAFFER JI, BALK EM, UHLIG K, LAU J, ET AL. Graft use in transvaginal pelvic organ prolapse repair: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1131-1142. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181898ba9>>
- (29) RODRÍGUEZ COLORADO ES, RAMÍREZ ISARRARAZ C, ET AL. Resultados y complicaciones quirúrgicas de la aplicación de la cinta transobturadora. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(5):297-303. <<https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.2065>>
- (30) AOKI Y, BROWN HW, BRUBAKER L, ET AL. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17042. <<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.42>>
- (31) EAU Guideline Urinary Incontinence. <<https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/#3>>
- (32) WELK B, BAVERSTOCK RJ. The management of mixed urinary incontinence in women. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6S2):121-124. <<https://doi.org/10.5489%2Fcuaj.4584>>
- (33) WU J, MATTHEUS C, CONOVER MM, PATE V, JONSSON FUNK M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvis organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1201-1206. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000286>>
- (34) WEBER A, RITCHER H. Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):615-634. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000175832.13266.bb>>
- (35) BUMP RC, MATTIASSON A, BO K, BRUBAKER LP, DELANCEY JO, KLARSKOV P. The standarization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor disjunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-17. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70243-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70243-0)>
- (36) BLAND DR, EARLE BB, VITOLINS MZ, BURKE G. Use of the pelvic organ prolapse staging system of the International Continence Society, American Urogynecologic Society, and Society of Gynecologic Surgeons in perimenopausal woman. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(6):1324-1327. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70371-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70371-6)>
- (37) SAMPSELLE CM, BRINK CA. Pelvic muscle relaxation: assessment and management. *J Nurse Midwifery*. 1990;35(3):127-132. <[https://doi.org/10.1016/0091-2182\(90\)90162-x](https://doi.org/10.1016/0091-2182(90)90162-x)>
- (38) BUGGE C, ADDAMS EJ, GOPINATH D, STEWART F, DEMBINSKY M, SOBIESUO P, KEARNEY R. Pessaries (mechanical devices) for managing pelvic organ prolapse in women.

*Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD004010.  
<<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004010.pub4>>

- (39) HANDA VL, JONES M. Do pessaries prevent the progression of pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(6):349-351.  
<<https://doi.org/10.1007/s001920200078>>
- (40) FRIEDMAN S, SANDHU S, WANG C, MIKHAIL M, BANKS E. Factors influencing long-term pessary use. *Int Urogynecol J.* 2010;21(6):673-678.  
<<https://doi.org/10.1007/s00192-009-1080-x>>
- (41) CLEMONS JL, AGUILAR VC, TILLINGHAST TA, JACKSON ND, MYERS DL. Risk factors associated with an unsuccessful pessary fitting trial in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):345-350.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.034>>
- (42) HAGEN S, THAKAR R. Review Conservative management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2012;22(5):118-122.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2012.02.003>>
- (43) LI C, GONG Y, WANG B. The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(7):981-992. <<https://doi.org/10.1007/s00192-015-2846-y>>
- (44) WEBER A, WALTERS M. Anterior vaginal prolapse: review of a anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2):311-318.  
<[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(96\)00322-5](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(96)00322-5)>
- (45) CHEN L, ASHTON-MILLER J, DELANCEY J. A 3D finite element model of anterior vaginal call support to evaluate mechanisms underlying cystocele formation. *J Biomech.* 2009;42(10):1371-1377.  
<<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.04.043>>
- (46) ABRAMOV Y, GANDHI S, GOLDBERG RP, BOTROS SM, KWON C, SAND PK. Site-specific rectocele repair compared with standard posterior colporrhaphy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):314-318.  
<<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000151990.08019.30>>
- (47) PORTER WE, STEELE A, WALSH P, KOHLI N, KARRAM MM. The anatomic and functional outcomes of defect-specific rectocele repairs. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1353-1359. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70376-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70376-5)>
- (48) RANDALL CL, NICHOLS DH. Surgical treatment of vaginal inversion. *Obstet Gynecol.* 1971;38(3):327-332.

- (49) MAHER CF, MURRAY CJ, CAREY MP, DWYER PL, UGONI AM. Iliococcygeus or sacrospinous fixation for vaginal vault prolapse. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):40-44. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01378-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01378-3)>
- (50) SHULL BL, BACHOFEN C, COATES KW, KUEHL TJ. A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1365-1374. <<https://doi.org/10.1067/mob.2000.110910>>
- (51) MAHER CF, QATAWNEH AM, DWYER PL, CAREY MP, CORNISH A, SCHLUTER PJ. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):20-26. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.031>>
- (52) BRIZZOLARA S, PILLAI-ALLEN A. Risk of mesh erosion with sacral colpopexy and concurrent hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):306-310. <[https://doi.org/10.1016%2FS0029-7844\(03\)00515-5](https://doi.org/10.1016%2FS0029-7844(03)00515-5)>
- (53) FITZGERALD MP, RICHTER HE, SIDDIQUE S, THOMPSON P, ZYCZYNSKI H, WEBER A. Colpocleisis: a review. *Int Urog J Pelvic Floor Disf.* 2006;17(3):261-271. <<https://doi.org/10.1007/s00192-005-1339-9>>
- (54) GLAVIND K, KEMPF L. Colpectomy or LeFort colpocleisis: a good option in selected elderly patients. *Int Urogynec J.* 2005;16(1):48-51. <<https://doi.org/10.1007/s00192-004-1218-9>>



# Prevención cuaternaria en ginecología oncológica

**ROBERTO CASTAÑO**

**FEDERICO BIANCHI**

**MARÍA JOSÉ CODONI**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA, MASTOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL ALEMÁN DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

Aunque el término *prevención cuaternaria* no es conocido o dominado por una gran mayoría de los profesionales sanitarios, en los últimos años, ha existido un creciente e importante auge de este concepto y se ha expandido en todo el mundo. Cada médico debe tener la suficiente determinación para ofrecer o desaconsejar la realización de un determinado test o estudio en base a la evidencia disponible, aunque en la práctica habitual, muchas veces esto resulta complejo. Se le debe explicar a cada paciente los riesgos y beneficios de realizar un estudio y ante un determinado resultado, actuar en consecuencia. Lamentablemente, en Ginecología Oncológica sólo unas pocas patologías cuentan con la posibilidad de realizar screening poblacional de detección temprana, por lo que se espera con ansias avances en diagnóstico y tecnología que permitan ofrecer una luz ante estas enfermedades. La prevención cuaternaria tiene la finalidad de evitar los posibles daños ocasionados en la práctica habitual de la medicina, basándose en la evidencia científica disponible.



## Palabras clave

Prevención cuaternaria; estudios; riesgos.

## Introducción. Conceptos generales

A través del tiempo, el concepto de prevención, definida como la *acción para evitar la ocurrencia o el desarrollo de un problema de salud o sus complicaciones*, ha evolucionado desde la prevención primordial hasta la cuaternaria, aunque dichas subdivisiones se traslapan una sobre la otra, conforme una enfermedad evoluciona.

Se entiende como «prevención primordial» las actividades que prevean la incursión de factores de riesgo en la población, mediante intervenciones para evitar la aparición de dichos factores. En lo que respecta a los niveles de prevención, se definen de la siguiente manera:

- **Prevención primaria:** medidas que procuran impedir la aparición de un padecimiento o problema de salud, al evitar o eliminar su causa, en un individuo o población, antes de que se manifieste. Implica promoción de la salud y protección específica. Es decir, al controlar los agentes causales o factores de riesgo, se enfoca en reducir la incidencia de la enfermedad.
- **Prevención secundaria:** acciones encaminadas a detectar un padecimiento en una etapa temprana, en un individuo o población, es decir, cuando la persona transcurre asintomática, para así facilitar la cura o reducir o prevenir el avance o efectos a largo plazo. Las acciones se aplican a personas en apariencia sanas, mediante el control médico periódico o pruebas de

tamizaje (cribado o *screening*), por lo que se pretende lograr un diagnóstico prematuro mediante la captación oportuna, que permitan aplicar un tratamiento apropiado y controlar el padecimiento. En este caso, se busca disminuir la mortalidad de la enfermedad.

- **Prevención terciaria:** actividades tendientes a reducir los efectos crónicos de un problema de salud, en un individuo o población, mediante la disminución de la discapacidad funcional provocada por el padecimiento, ya sea agudo o crónico. Mediante el trabajo a este nivel se intenta la recuperación del paciente una vez que se diagnostica la enfermedad, lo que se logra con el correcto diagnóstico y el tratamiento oportuno; además, deben aplicarse la rehabilitación física, psicológica y social, cuando existan invalidez o secuelas. Abarca el control, cuidados y seguimiento del paciente.
- **Prevención cuaternaria:** conjunto de actividades que se realizan para evitar, disminuir y/o paliar el daño producido por las actividades sanitarias. Considerar los daños se torna especialmente importante cuando se trata de prevención, ya que se está interviniendo sobre un paciente sano. Los daños de la prevención incluyen el sobrediagnóstico, los falsos positivos y las cascadas diagnósticas. Dado que todas las intervenciones médicas pueden acarrear daños, cada acto médico, cada estudio diagnóstico debe realizarse si los beneficios superan los daños. Es necesario proveer los cuidados que han mostrado mejorar la salud, discontinuar aquellos que son peligrosos o inútiles y proveer la intervención pertinente y apropiada si la condición lo amerita. Muchas veces, la mejor prescripción es discontinuar medicamentos innecesarios, educar, ver y esperar.

En 2007, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) encontró que algunas intervenciones en la práctica médica diaria resultaban contraproducentes, porque carecían de estudios científicos que respaldasen su aplicación, existía incertidumbre respecto a los beneficios en contraposición a los riesgos o no favorecían la evolución clínica del paciente, por lo que publicó un folleto denominado «NICE “Do not do” Recommendations», cuya traducción al español podría denominarse como las Recomendaciones NICE «no hacer».

Aunque el término «prevención cuaternaria» no es conocido o dominado por una gran mayoría de los profesionales sanitarios, en los últimos años, ha existido un creciente e importante auge de este concepto y se ha expandido en todo el mundo.

Veamos entonces qué sucede en la práctica de la ginecología oncológica respecto a estos conceptos.

## Cáncer de cuello uterino

Según los datos de GLOBOCAN, en el año 2020 se estimaron 570.000 casos y 311.000 muertes en todo el mundo. El cáncer cérvico-uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, entre los 35 y 64 años, a nivel mundial. En Argentina se diagnostican alrededor de 5.000 casos nuevos por año y mueren 2.230 mujeres por esta enfermedad.

En los países desarrollados, la experiencia ha mostrado que la implementación de programas organizados basados en la citología ha logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. Sin embargo, los países latinoamericanos que han implementado esos programas de prevención se han encontrado con limitaciones para alcanzar el impacto deseado en la reducción de la incidencia y mortalidad.

Las principales limitaciones se asocian con baja cobertura de mujeres tamizadas; bajo porcentaje de mujeres con Papanicolaou (PAP) anormal que son efectivamente seguidas y tratadas; sensibilidad entre moderada y baja (lo que obliga a repeticiones frecuentes del tamizaje para reducir el porcentaje de falsos negativos) y factores que en su conjunto han contribuido a la baja efectividad de la prevención basada en la citología.

## **Papanicolaou**

La población objetivo para realizar dicho test son las mujeres entre 35 y 64 años. La incidencia de cáncer de cérvix es muy baja en las mujeres menores de 25 años. Generalmente, ésta comienza a aumentar a partir de esa edad, y alcanza un máximo entre los 50 y 60 años.

Existe suficiente evidencia científica de que el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer cervical entre los 35 y 64 años mediante la citología convencional en un programa de alta calidad reduce la incidencia en un 80 % o más. En las mujeres menores de 35 años el tamizaje tiene menor impacto. La recomendación de la Agencia Internacional de Investigaciones Contra el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC-OMS) es no tamizar a las mujeres de menos de 25 años, ya que la frecuencia de cáncer es baja, mientras que los costos pueden ser elevados tanto para la salud de las mujeres (debido a la alta prevalencia de lesiones preclínicas en este grupo de edad, muchas de las cuáles van a involucionar espontáneamente), como para el sistema de salud pública. Los posibles efectos adversos del tratamiento (infertilidad, parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal) así como las consecuencias psicológicas del *screening* (ansiedad, angustia), pueden evitarse en las mujeres más jóvenes. Aquellas lesiones que persistan en el tiempo podrán detectarse posteriormente, debido a la historia natural de la enfermedad que

evidencia una lenta progresión hasta el cáncer (aproximadamente 10 años).

La frecuencia recomendada por el Programa Nacional es la realización de un PAP es cada 3 años luego de dos tests anuales consecutivos negativos.

Según los antecedentes de la paciente podría discontinuarse la realización a partir de los 65 años y con un adecuado *screening*: tres citologías negativas consecutivas en los últimos 10 años, dos pruebas de HPV con citologías negativas consecutivas y sin antecedentes de lesiones de alto grado.

### **Test de HPV**

Se ha comprobado que la causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix es la infección por el virus papiloma humano (HPV), cuya principal vía de transmisión es la sexual. Existe una asociación de más del 99 % entre el HPV de alto riesgo oncogénico y el cáncer de cuello. En base a este descubrimiento, a partir de la década del 90 se han desarrollado tecnologías de biología molecular como el test de HPV, que permiten detectar la presencia de ADN de HPV de alto riesgo oncogénico.

Diferentes estudios dieron cuenta de que el test de HPV posee una efectividad mayor, en comparación con la citología, para la detección de lesiones precancerosas y cáncer. Un metaanálisis analizó 49 estudios que evaluaron la efectividad del test de HPV para la detección de lesiones precancerosas. En promedio, la sensibilidad del test de HPV fue de 90 % para la detección de CIN2 y de 95 % para la detección de CIN3.

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación de este método de tamizaje para la prevención del cáncer

de cérvix. En el año 2011, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvicouterino (PNPCC), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (INC), comenzó la introducción del test de HPV mediante un proyecto en la provincia de Jujuy. Luego de tres años de implementación, quedó demostrado que esta nueva tecnología duplicó la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer. En los años 2014 y 2015 se incorporaron cinco nuevas provincias al tamizaje (Catamarca, Neuquén, Misiones, Tucumán, y tres partidos de la provincia de Buenos Aires). Y en los años subsiguientes se irá incorporando a los programas de tamizaje el resto de las provincias. Esta prueba permite la modalidad autotoma, lo que implica un gran potencial para el aumento de la cobertura, especialmente entre aquellas mujeres que usualmente no concurren a los servicios de salud.

Con respecto a la efectividad de la autotoma para la detección de lesiones, la evidencia da cuenta de que el desempeño de la autotoma es superior al de la citología pero inferior a la toma dirigida.

Durante los años 2012 y 2013, se llevó adelante el Proyecto EMA, un estudio randomizado cuyo objetivo principal fue evaluar la efectividad de la autotoma para el aumento de la cobertura y su efectividad para la detección de lesiones CIN2. Los resultados mostraron que la tasa de detección de la autotoma fue del 1,15 %, valor que duplicó la detección obtenida por la citología en el contexto del tamizaje durante el año 2011 (0,61 %). Sin embargo, comparada a la toma dirigida, la tasa de detección fue menor (1,15 vs 1,28).

A su vez, un metaanálisis que incluyó 34 estudios de diferentes países del mundo mostró que en promedio la sensibilidad relativa de la autotoma vs la toma dirigida para la detección de lesiones CIN2 fue de 0,88. Es decir que, en promedio, la autotoma detectó aproximadamente un 10 % menos

de lesiones que la toma dirigida. El mismo trabajo mostró que la autotoma fue en promedio más sensible que la citología para la detección de lesiones CIN2.

Una de las desventajas de la autotoma es que no puede realizarse con toma conjunta de la citología, por lo cual las mujeres HPV+ necesitan una visita adicional para la realización de la citología de triage. Esto puede limitar el cumplimiento del diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

### **Triage con citología**

Dado que la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y no se asocian con lesiones, aún en mujeres mayores de 30 años, el test de VPH presenta una relativa baja especificidad, de alrededor del 89 %. Esto hace necesaria la aplicación de una segunda prueba de tamizaje (*trriage*) para identificar, entre el grupo de mujeres que resulten HPV positivas, aquellas con lesiones precancerosas o cáncer que deberán ser luego confirmadas histológicamente. La citología como prueba de triage ha sido implementada por países que ya han introducido el test de HPV como tamizaje primario. La introducción del esquema combinado del test de VPH seguido de citología en aquellas mujeres con HPV positivo reducirá la proporción de citologías negativas y, por ende, incrementará el valor predictivo positivo de una citología anormal.

El principio básico es el de aplicar, en primer lugar, el test más sensible (test de HPV) y, en segundo lugar, el test más específico (citología) en las mujeres HPV positivas para determinar el posterior manejo y seguimiento de cada caso.

En el contexto de salud pública en el que se introduce el test de HPV como tamizaje primario es importante reducir el número de veces que se contacta a la mujer, con el objetivo de minimizar las pérdidas en el

seguimiento y tratamiento. Es por eso que la estrategia establece la doble toma del test de HPV y citología en el mismo momento. La citología sólo deberá leerse en los casos de mujeres positivas para el test de HPV.

### **Rango de edad**

La edad seleccionada para el tamizaje con test de HPV es a partir de los 30 años. La prevalencia de infección para la población general es del 5 al 20 %, detectable a través del test de HPV y el pico de la prevalencia se ubica en el grupo de mujeres menores de 30 años. En la mayoría de los casos (90 %) son infecciones transitorias y de regresión espontánea y están relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped. Debido a la alta prevalencia de HPV transitorio en mujeres menores de 30 años, la especificidad del test en este grupo de edad es sustancialmente menor. Por lo tanto, su indicación llevaría a un sobrediagnóstico y al consiguiente sobretratamiento de lesiones transitorias. Esto puede repercutir negativamente en la mujer generando miedo, enojo, culpa, ansiedad, entre otros sentimientos. Además, el volumen de escisión realizado durante el tratamiento conlleva potenciales complicaciones perinatales.

La recomendación de la IARC-OMS es no tamizar con test de HPV a las mujeres menores de 30 años. Esta recomendación es consistente con las guías de otros países como España y Holanda, que realizan el tamizaje poblacional con test de HPV para las mujeres a partir de los 30 años.

### **Seguimiento**

El test de HPV es significativamente más sensible que la citología para detectar CIN2 y tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), cercano al 100 %. Los estudios muestran que este VPN permanece elevado a través del tiempo, como mínimo durante seis años. RONCO y cols. analizaron cuatro estudios randomizados (Suecia, Holanda, Inglaterra e Italia) en los



que se comparó el tamizaje con test de HPV y con citología mostrando que la incidencia acumulada de cáncer cervical fue menor 5,5 años después de un test negativo que 3,5 años después de una citología negativa. Esto indica que un intervalo de 5 años para el tamizaje con test de HPV es más seguro que un intervalo de 3 años con citología. Este estudio concluye con la recomendación del tamizaje con test de HPV en un intervalo mínimo de 5 años. **DILLNER** y cols. analizaron una cohorte europea (Dinamarca, Alemania, Reino Unido, Francia, Suecia, España) y hallaron un bajo riesgo de CIN3 a 3 años con HPV negativo (0,12 %) en comparación con la citología negativa (0,51 %). Los valores de la incidencia acumulada de CIN3 siguen siendo bajos a los 6 años del tamizaje con test de HPV (0,27 %) comparado con la citología (0,97 %). Los autores sostienen que el intervalo de tamizaje podría extenderse a 6 años en mujeres con un resultado negativo para el test con seguridad y eficacia garantizadas. Por último, un estudio en el Reino Unido comparó la protección brindada por un test de HPV negativo contra la de la citología líquida a lo largo de tres rondas de tamizaje (6 años) y mostró que un test negativo es significativamente más protector que una citología normal al finalizar las tres rondas de tamizaje. Proponen, por lo tanto, un intervalo de tamizaje de 6 años en contextos de tamizaje con test de HPV.

Esta evidencia sustenta la recomendación de ampliar el intervalo de tamizaje con seguridad a 5 años. La OPS-OMS recomienda que las mujeres que obtienen un resultado negativo en una prueba de detección de HPV repitan el nuevo tamizaje después de un intervalo mínimo de 5 años.

### ***Frecuencia del screening***

En la reunión de expertos llevada a cabo por la IARC en el año 2004, se concluyó que el tamizaje cada 3-5 años permite reducir la incidencia de cáncer de cérvix en por lo menos un 80 %, y que no hay evidencia de que

el tamizaje anual en cualquier grupo de edad resulte en una mayor efectividad en la reducción de la incidencia o mortalidad por esta causa.

Un estudio publicado en 1987 demostró que la protección brindada por una citología negativa es del 58 %, y del 80 % si dos citologías consecutivas son negativas. Esta evidencia ha sido la base para establecer la citología cada tres años luego de dos resultados negativos consecutivos con intervalos de un año.

### **Screening en menores de 30 años (hasta 21 años)**

En los últimos años ha crecido la evidencia científica acerca de la baja efectividad del tamizaje en población adolescente y adultas jóvenes. En la Argentina, la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix en menores de 25 años es menor a  $0,1 \times 10.000$  y el porcentaje de defunciones por este cáncer sobre el total de muertes por cáncer en ese rango etario, es menor al 1%. Además existe evidencia de que el tamizaje en ese grupo poblacional tiene un impacto limitado en la reducción de la incidencia y mortalidad. Tomando en cuenta dicha evidencia, la reunión de expertos de IARC-OMS en 2005, estableció como una de sus principales conclusiones que no se recomienda el tamizaje en mujeres de menos de 25 años. En el año 2009, se realizó una revisión y consenso acerca de la edad de inicio del tamizaje en el Reino Unido y, a través del análisis de la totalidad de los casos de cáncer de mujeres de menos de 25 años, se concluyó que el tamizaje en este grupo de edad no tiene impacto en la disminución del riesgo de cáncer. Basado en esta evidencia, el Programa de Prevención de Cáncer Cérvicouterino de Inglaterra acordó que no se debería bajar la edad de inicio a menos de 25 años.

Al mismo tiempo, hay un llamado de atención por parte de la comunidad científica acerca de los daños potenciales que puede generar el tamizaje en esos grupos de mujeres. En menores de 25 años es

frecuente hallar cambios que tienen que ver con las modificaciones biológicas a nivel del cuello uterino (metaplasia escamosa) y con la historia natural del HPV que muestra una resolución espontánea en el 90 % de los casos al cabo de tres años. Asumir estos cambios como patológicos llevaría a realizar numerosos tratamientos innecesarios en mujeres jóvenes, en quienes podría repercutir negativamente en su gestación futura. Asimismo, no es menor el potencial impacto psicológico de un diagnóstico de lesión precancerosa en adolescentes y mujeres jóvenes, incluyendo efectos negativos en su actividad sexual. En estos grupos, la consulta ginecológica debería estar orientada a la consejería en salud sexual, sin necesidad de su inclusión en el tamizaje.

Debido a los posibles efectos adversos del tamizaje cervical en adolescentes y adultas jóvenes y a la baja efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, las sociedades científicas americanas establecen que la citología convencional no debe realizarse en mujeres menores de 21 años.

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvicouterino recomienda la edad de inicio a partir de los 25 años, siguiendo los lineamientos de la IARC-OMS.

### **Screening en adolescentes (hasta 21 años)**

Las anomalías citológicas de bajo grado son muy comunes en las adolescentes. Estudios prospectivos en adolescentes con ASC-US/LSIL muestran regresión espontánea en un 91 % de los casos al cabo de 36 meses.

La prevalencia de HPV en mujeres menores de 21 años con citología ASC-US oscila, según los distintos trabajos, entre el 70 y el 77 %. Sin embargo, en la mayoría de las adolescentes con ASC-US o LSIL se puede

presentar un porcentaje alto de HPV de alto riesgo, pero pocos casos de cáncer cervical, considerando además que la mayoría de estas lesiones serán detectadas al repetir la citología. Por este motivo el test de HPV no está indicado en adolescentes con ASC-US/LSIL, ya que de lo contrario se debería derivar un elevado número de mujeres con bajo riesgo de tener cáncer a realizarse una colposcopia.

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. Dependiendo del estadio al diagnóstico, la supervivencia de estas pacientes se modifica, siendo casi del 95 % en estadios iniciales, 69 % en tumores localmente avanzados y del 16,8 % en la enfermedad metastásica.

La edad media de presentación es de 63 años y sólo el 9 % de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años.

El principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de endometrio es la exposición prolongada y sin oposición a los estrógenos. La terapia de reemplazo hormonal sin oposición aumenta el riesgo 10-30 veces con más de 5 años de uso. La administración de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama en la postmenopausia posee un RR 4 (CI 1,7-10,9). No habría aumento del riesgo en premenopausia. Entre los factores hereditarios, el más conocido es el síndrome de Lynch, enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones de genes reparadores del ADN. Las mujeres con mutaciones en el MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 tienen un 40 a 60 % de posibilidades de desarrollar cáncer de endometrio o de colon a lo largo de su vida y un 9-12 % de desarrollar un cáncer de ovario.

Con respecto a la forma de presentación, la mayoría de los casos se asocia con metrorragia de la postmenopausia. A los 50 años, la metrorragia es producida por un carcinoma de endometrio en el 10 al 15 % de los casos, a los 60 años la frecuencia llega al 40 % y es mayor del 70 % a los 80. En la paciente pre o perimenopaúsica el cuadro es más confuso, generando ciclos irregulares e incluso polimenorrea.

### **Utilidad de la ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal es un estudio por imágenes muy utilizado en la práctica clínica habitual y el primer método complementario ante una presunción clínica de carcinoma de endometrio, sin embargo su uso se limita sólo a pacientes sintomáticas.

En la población general no está indicado el uso de la ecografía transvaginal en pacientes asintomáticas como método de *screening*, ya que se demostró que no disminuye la mortalidad por cáncer y genera un aumento en los falsos positivos con mayor toma de biopsias innecesarias, aumento de los costos en salud y malestar en las pacientes.

Con respecto a las pacientes que realizan terapia hormonal de reemplazo (THR) o medicadas con tamoxifeno por diagnóstico de cáncer de mama, sin bien podrían considerarse como un grupo con riesgo aumentado para carcinoma de endometrio, se ha demostrado que la ecografía transvaginal tampoco debe utilizarse de rutina, excepto que estas pacientes presenten metrorragia.

Se considera una valor normal de espesor endometrial a 5 mm, con sus variaciones según el momento del ciclo que se encuentre la paciente, la edad, etc. En pacientes asintomáticas que utilizan THR y medicadas con tamoxifeno, el valor sugerido de espesor endometrial es de 8 mm.

Cualquier valor superior a 8 mm asociado a metrorragia amerita un estudio biopsico de la cavidad uterina. En pacientes premenopaúsicas con clínica de sospecha de cáncer endometrial y un valor de espesor endometrial  $\geq 12$  mm también es mandatorio la realización de biopsia.

Las pacientes con diagnóstico de síndrome de Lynch se consideran dentro del grupo de muy alto riesgo. Se sugiere colonoscopia cada 1-3 años a partir de los 25 años y ecografía ginecológica y biopsias de endometrio a partir de los 25-35 años, sin embargo, no está demostrado que aumenten la supervivencia.

## Cáncer de ovario

El cáncer de ovario constituye la primera causa de muerte de origen ginecológico en los países desarrollados. Ocupa el cuarto lugar dentro de los tumores femeninos, luego del cáncer de mama, cuello y útero. La incidencia en países desarrollados es de 13 cada 100.000 mujeres/año. En Argentina, según los datos de GLOBOCAN 2020 se diagnosticaron 2.330 casos nuevos y 1.321 pacientes fallecieron por la enfermedad. La incidencia aumenta con la edad y es más prevalente en la sexta y séptima década. La media de edad al diagnóstico es de 63 años y la mayoría de estas pacientes (> 70 %) presentan enfermedad en estadios avanzados. La sobrevida global a 5 años es de 80-95 % en estadios tempranos, versus 30-40 % en estadios avanzados.

Si bien el *screening* puede llevar a un diagnóstico más temprano, no todas las pruebas de detección han demostrado beneficio en las pacientes, ya que pueden llevar a errores de diagnóstico o sobrediagnósticos. Debido a esto, una prueba de *screening* en una enfermedad de baja incidencia como lo es el cáncer de ovario debe contar

con buena especificidad y sensibilidad. La literatura no respalda el *screening* de rutina para el cáncer de ovario en la población general asintomática y actualmente ninguna sociedad profesional lo recomienda. Sin embargo se han evaluado distintas herramientas diagnósticas tales como el examen físico ginecológico, la ecografía transvaginal, los marcadores tumorales y combinaciones entre ellos a fin de poder determinar cual o cuales de ellos podrían mejorar la detección temprana.

Con respecto al examen ginecológico, este debe formar parte del examen anual en contexto de control de salud. Estudios han demostrado que el examen ginecológico en pacientes asintomáticas presenta baja sensibilidad para la detección de masas anexiales sospechosas, generando por el contrario incomodidad, discomfort, dolor y ansiedad en las pacientes.

La ecografía transvaginal es un método de fácil acceso y bajo costo, considerándose el primer estudio a solicitar ante la presencia de patología anexial. Si bien ha demostrado utilidad en pacientes asintomáticas, su valor para la detección del cáncer de ovario en etapas temprana es bajo.

El marcador tumoral CA125 es una glucoproteína que puede ser producida por diferentes estructuras del organismo. No es un marcador específico. Se encuentra elevado en el 6 % de condiciones benignas como embarazo, menstruación, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, diverticulitis, endometriosis, etc. En el cáncer de ovario avanzado, en especial el seroso papilar, el CA125 está elevado en el 80 % de los casos, pero en los estadios iniciales solo aumenta en menos del 45 %. Sólo sería útil en la evaluación de masas pélvicas cuando está francamente elevado (VN 35 U/ml), pero su negatividad no descarta malignidad.

Otros marcadores, como el CEA, CA19-9, He4, mesotelina, V-CAM1 se utilizan asociados al CA125. Ninguno de ellos, tanto en conjunto como

individualmente, han demostrado la suficiente sensibilidad y especificidad como para ser utilizado como método de *screening*. Los datos para la mayoría de estos biomarcadores se limitan a análisis retrospectivos que comparan los niveles en pacientes con cáncer de ovario conocido versus controles sanos. Se han probado muy pocos biomarcadores de forma prospectiva para determinar si pueden detectar el cáncer de ovario o predecir el desarrollo en mujeres que no tienen signos o síntomas de cáncer. Los datos muestran que varios marcadores no aumentan lo suficientemente temprano como para ser útiles en la detección del cáncer de ovario inicial.

Ensayos prospectivos aleatorizados han evaluado la detección del cáncer de ovario con CA125 sérico y/o ecografía en comparación con la «atención habitual» o sin detección en la población general de mujeres posmenopáusicas. Los resultados del análisis primario y los metaanálisis de los datos de estos estudios aleatorizados sugieren que el cribado puede aumentar la probabilidad de diagnóstico en una etapa temprana de la enfermedad y puede prolongar ligeramente la supervivencia en las personas diagnosticadas con cáncer de ovario. Sin embargo, el cribado no mejoró la tasa de mortalidad general. La evaluación de estos ensayos concluyó que en mujeres de riesgo promedio de 45 años o más, la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no mejoró con la detección anual con ecografía transvaginal sola, CA125 solo o ambos. Los resultados sugieren que el valor predictivo positivo fue bajo (< 50 %) para los métodos de detección probados (CA125 sérico y/o ecografía). Los daños del cribado incluyeron falsos positivos en hasta el 44 % de los pacientes, lo que pudo haber causado estrés innecesario y resultó en cirugías innecesarias (hasta en un 3,2 %) y complicaciones en hasta un 15 % de estas cirugías.



Otros estudios sugirieron que, en comparación con un solo valor de concentración sérica de CA125, el uso del algoritmo de riesgo de malignidad ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) que combina CA125 y He4 puede permitir una detección más temprana del cáncer de ovario y mejorar la sensibilidad de la detección con mayor precisión diagnóstica que estos marcadores ofrecen por separado.

En el ensayo UKCTOCS, el algoritmo ROMA se utilizó de forma prospectiva en el brazo de cribado multimodal como criterio para realizar más exámenes (CA125 a los tres meses y/o ecografía), pero no obstante, la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no fue significativamente diferente de la población no cribada. Los datos de estudios poblacionales grandes han demostrado que una variedad de otras afecciones no relacionadas con el cáncer pueden afectar los niveles de CA125, lo que puede explicar el escaso valor predictivo positivo de la detección de CA125 observado en ensayos prospectivos.

Para las mujeres con factores de alto riesgo (por ejemplo, mutaciones BRCA, antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario), generalmente se prefiere la salpingooforectomía bilateral de reducción de riesgo (RRSO) a la detección, ya que reduce la probabilidad de cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario. Para aquellos que eligen aplazar o rechazar la RRSO, puede utilizarse la monitorización con CA125 y la ecografía transvaginal. Sin embargo, faltan pruebas sólidas que respalden este enfoque, ya que varios estudios prospectivos grandes en pacientes de alto riesgo han demostrado que estos métodos tienen un valor predictivo positivo bajo y no mejoran la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario. Sin embargo, los estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo también han demostrado que la detección con CA125 y la ecografía pueden mejorar la probabilidad de diagnóstico en un estadio

más temprano y la supervivencia de las pacientes que desarrollan cáncer de ovario. Al igual que en los pacientes de riesgo promedio, los análisis de datos de pacientes de alto riesgo sugieren que la interpretación de CA125 usando ROMA en lugar de un valor único mejora la sensibilidad y la probabilidad de detección.

En conclusión, hasta el momento y a pesar de los avances en diagnóstico y tecnología, no existe un método de *screening* para la detección del cáncer de ovario en estadios iniciales.

## Cáncer de mama

El cáncer de mama es el carcinoma más frecuente a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En Argentina, según los datos de GLOBOCAN y el Instituto Nacional del Cáncer, se diagnosticaron 21.558 casos nuevos y 6.380 muertes.

El objetivo del *screening* es reducir la mortalidad por cáncer de mama. Un concepto a tener en cuenta es la diferencia entre el *screening* o tamizaje poblacional en contexto de salud pública y el oportunista individual (la decisión individualizada de cada médico frente a una paciente en el consultorio).

El único método de *screening* que ha probado ser efectivo en el cumplimiento de este objetivo ha sido la mamografía.

Desde la década del 70 hasta la actualidad se han realizado estudios sobre *screening* mamográfico que involucraron a más de 650.000 mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. Los ensayos clínicos más relevantes han reportado que el *screening* de mujeres entre 50 y 70 años ha reducido la mortalidad por cáncer de mama entre 20 y 30 %. Grandes estudios han apoyado esta evidencia demostrando similares beneficios,

por lo que en muchos países se han implementado programas de tamizaje poblacionales. Sin embargo, desde el momento en que se establecieron estos programas ha existido un intenso debate en relación con sus posibles beneficios y perjuicios. Los informes son muy variados en cuanto al contexto de cada programa, observando entre los posibles daños producidos por la mamografía, un aumento del sobrediagnóstico y sobretratamiento. Además, en comunidades donde se alcanzó alta participación y se realizaron programas de *screening* por más de 10 años, sólo se observó una modesta o ninguna declinación en la incidencia de carcinomas de mama avanzados. También existe incertidumbre acerca de cuáles son los grupos de edad adecuados a tamizar y del intervalo en que se debiera realizar la mamografía. Existe gran controversia en la interpretación de la evidencia disponible. En relación a esto, revisiones sistemáticas de algunos de los ensayos clínicos mas destacados y antiguos sobre programas de *screening*, han puesto en duda la efectividad de la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer de mama, a partir de defectos metodológicos en su realización.

En la práctica habitual el examen mamario se realiza en mujeres sin ningún signo o síntoma de cáncer de mama para que la enfermedad se pueda detectar lo antes posible, lo que permite un tratamiento temprano para reducir la mortalidad y la morbilidad asociada a la enfermedad.

En una revisión de ensayos controlados y estudios de casos y controles que incluyeron examen clínico mamario como parte de la modalidad de detección, se encontró que la sensibilidad fue del 54 % y la especificidad del 94 %. No se han realizado ensayos aleatorios que comparen el examen mamario clínico vs ningún examen. La razón fundamental para realizar el examen clínico mamario es maximizar la detección más temprana de los cánceres de mama, sin embargo puede conducir a sobrediagnóstico y

generar en las pacientes angustia y ansiedad hasta obtener un resultado definitivo. La sociedad Argentina de Mastología recomienda el examen clínico anual realizado por especialista a partir de los 30 años.

Con respecto a la sugerencia de realización de autoexamen mamario, los datos de un gran ensayo aleatorizado han demostrado que no tiene ningún efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. En este estudio, 266.064 mujeres que no se sometían a exámenes mamográficos de rutina fueron aleatorizadas para recibir instrucción en autoexamen o ninguna. Después de 11 años de seguimiento, se observaron 135 muertes por cáncer de mama en el grupo que recibió instrucción y 131 en el grupo de control. Las tasas acumuladas de mortalidad por cáncer de mama no fueron significativamente diferentes entre los dos brazos. El número de lesiones mamarias benignas detectadas en el grupo de instrucción fue mayor que el en el grupo de control. Si bien debe aconsejarse a las pacientes sobre como realizar el autoexamen mamario, éste no ha demostrado ser útil como método de detección.

De las diversas modalidades de imágenes, la mamografía sigue siendo la más importante, ya que es la única que demuestra una reducción de la mortalidad. Una mamografía de *screening* debe involucrar dos imágenes de rayos X de cada mama, con incidencias craneocaudal y oblicuo-mediolateral. Los aspectos técnicos de la mamografía pueden afectar la calidad de los resultados de las pruebas de detección. Actualmente, la mamografía digital ha reemplazado a la mamografía convencional. En un estudio de 49.528 mujeres que se sometieron tanto a una mamografía digital como a una convencional, no se observó ninguna diferencia en la precisión general de los dos procedimientos. Sin embargo, la mamografía digital fue significativamente más precisa en mujeres más jóvenes con mamas densas, y hubo una tendencia no significativa hacia una mayor

precisión de la mamografía convencional en mujeres de 65 años o más. En otro ensayo de mujeres de 45 a 69 años asignadas al azar a una mamografía de detección convencional o digital, se demostró que este último procedimiento da como resultado una tasa más alta de detección de cáncer. Más recientemente, se vio que el uso combinado de mamografía digital junto con la tomosíntesis mejora la detección del cáncer y reduce las tasas de falsos positivos.

La presencia de tejido mamario denso disminuye la sensibilidad de la mamografía para detectar pequeñas lesiones y puede ocultar la visualización de un cáncer subyacente. Además, el tejido mamario denso medido por mamografía se reconoce cada vez más como un factor de riesgo importante para el cáncer de mama. Aproximadamente la mitad de todas las mujeres en edad de detección tienen tejido mamario denso. Debido a las limitaciones del *screening* mamográfico, especialmente en mujeres con mamas densas, se están explorando otras modalidades de imágenes para complementar la mamografía, más comúnmente la ecografía y la resonancia magnética. A diferencia del *screening* mamográfico, ambas tecnologías carecen de pruebas de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de eficacia, aunque la ecografía se utiliza ampliamente en el ámbito del diagnóstico. La mayoría de los estudios clínicos de *screening* por ultrasonido han encontrado que el aumento de la detección del cáncer es más importante que con las mamografías en mujeres con mamas densas; sin embargo, pueden aumentar las recitaciones y las biopsias de lesiones benignas. Un gran estudio prospectivo en mujeres con mamas densas y riesgo elevado de cáncer de mama encontró que agregar la ecografía de detección a la mamografía identificó 4,3 cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres examinadas, pero aumentó el número de resultados falsos positivos. Los estudios de

seguimiento posteriores mostraron resultados similares. Sin embargo, en mujeres con mamas densas, se encontró que la sensibilidad mamográfica era del 50 % y la sensibilidad de la mamografía más ecografía fue del 77,5 %.

Aunque existe una evidencia cada vez mayor de que la ecografía puede ser útil en la detección de cáncer de mama, como un complemento de la mamografía en la evaluación de mujeres con mamas densas, el uso rutinario de la ecografía como prueba de detección complementaria universal en mujeres con riesgo promedio no se recomienda.

Con respecto al momento de inicio del *screening*, se ha demostrado que la detección mamográfica y el tratamiento posterior disminuyen la mortalidad por cáncer de mama a partir de los 40 años, sin embargo las pautas de *screening* varían según las distintas guías y sociedades internacionales en lo que refiere a edad de inicio, frecuencia y discontinuación. La última actualización de las guías de NCCN respalda la recomendación de realización de mamografía de detección anual a partir de los 40 años, ya que da como resultado la mayor reducción de la mortalidad y mayor años de vida ganados. La Sociedad Argentina de Mastología (SAM) sugiere que se debería efectuar una mamografía de base a partir de los 35 años, y luego una por año a partir de los 40 años, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes familiares de cáncer de mama. En caso de poseer antecedentes familiares, especialmente si presentaron esta enfermedad antes de los 50 años, los estudios mamográficos deberían comenzar diez años antes de la edad de presentación del caso.

Es importante señalar que los ECA que estudiaron los beneficios de la mamografía de detección utilizaron la mamografía convencional, a veces con una sola incidencia. Por lo tanto, es posible que no reflejen los resultados obtenidos con los avances modernos en imágenes. La

mamografía digital se ha mostrado para detectar más cánceres de mama en mujeres con mamas densas, lo cual es común en mujeres más jóvenes. Los estudios observacionales más recientes califican mejor la efectividad del cribado en el contexto de técnicas de imagen mejoradas.

Estudios de casos y controles han demostrado que los beneficios de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama oscilan entre el 40 y el 45 %. Un metaanálisis de estudios observacionales de casos y controles encontró una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama con el cribado mamográfico para mujeres de 40 a 79 años con una reducción de la mortalidad del 48 % (OR 0,52; IC del 95 %, 0,42-0,65), después ajuste para la autoselección. Los datos de un estudio canadiense mostraron una reducción de la mortalidad del 44 % (IC 33 %-55 %) entre las mujeres examinadas de 40 a 49 años, que fue similar a la reducción general de la mortalidad del 40 % (IC, 33 %-48 %) que se encuentran en mujeres de 40 a 79 años.

Los modelos de la Red de Modelos de Vigilancia e Intervención del Cáncer (CISNET) de 2009 demuestran una reducción de la mortalidad del 29 al 54 % (media del 39 %) para la detección anual en mujeres de 40 a 84 años. Los modelos CISNET de 2015, basados en mamografías de cribado digital, muestran un mayor beneficio en la reducción de la mortalidad. Los beneficios de realizar pruebas de detección en mujeres más jóvenes (40 años) son más favorables cuando se consideran desde la perspectiva de los años de vida salvados en comparación exclusivamente con la reducción de la mortalidad. Las mujeres de 40 años tienen el mayor número de años de vida en riesgo de perderse debido a la longevidad, aunque su riesgo de cáncer de mama es menor.

Los daños o el perfil de riesgo de las pruebas de detección del cáncer de mama se ponderan de manera diferente según las diferentes

organizaciones. Esta es una calificación muy subjetiva ya que hay datos limitados con respecto a la perspectiva de una mujer sobre los daños del cribado. Las recomendaciones de la práctica clínica que recomiendan retrasar la detección hasta los 50 años o más ponen un mayor énfasis en el riesgo de la mamografía de detección, específicamente los resultados falsos positivos y el sobrediagnóstico. La mayoría de las mujeres valora en gran medida la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, mientras que muchas mujeres no consideran que los falsos positivos y el posible sobrediagnóstico sean un daño.

Un resultado de mamografía a menudo se considera falso positivo cuando provoca una prueba de imagen adicional y/o una biopsia en una anomalía que no es neoplásica. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir a cualquier edad. Las recitaciones para estudios adicionales se resuelven mediante la obtención de nuevas imágenes mamográficas y/o ecografías. La gran mayoría resultan negativos y no requieren biopsia. Se ha visto que la frecuencia de recitaciones para nuevas imágenes es la misma por década, ya sea que los exámenes de detección comiencen a los 40 años o a los 50 años. A menos del 1 % de las mujeres examinadas por año se les recomendará una biopsia que resulte benigna, ya sea que la detección anual comience a las 40 o 50 años de edad. Una encuesta transversal de las actitudes de las mujeres hacia los falsos positivos encontró que las mujeres consideran los falsos positivos como una consecuencia aceptable.

El sobrediagnóstico es la detección de una afección mediante el cribado que no se habría manifestado con la atención habitual en ausencia de éste. Puede conducir a un sobretratamiento, que es el problema más grave. Es importante comprender que el sobrediagnóstico no influiría en la edad para iniciar el cribado o el intervalo de cribado. La anomalía



mamográfica que conduce a un posible sobrediagnóstico no desaparece sin tratamiento. Si la edad para iniciar el cribado se eleva de 40 a 45 o 50 años, o si el intervalo de cribado se alarga a bienal, el posible sobrediagnóstico se produciría en la siguiente mamografía que mostrara la anomalía en la imagen.

El sobrediagnóstico es difícil de medir, porque ni el médico, el patólogo ni el paciente pueden estar seguros de si la anomalía detectada mediante el cribado sería inofensiva o potencialmente mortal. Además, el sobrediagnóstico sugiere que el nivel o la calidad de diagnóstico por la atención habitual asintomática es óptimo. Las estimaciones varían ampliamente entre varios estudios (desde casi nada hasta un 54 %) debido a los métodos y parámetros de estimación, si se incluye o excluye el carcinoma ductal *in situ* (DCIS), la edad de la paciente y la duración del seguimiento.

Las estimaciones más fiables de sobrediagnóstico serían las de ECA en los que no se ofreció un cribado formal al grupo de control durante un período prolongado al final del período estudio. El ensayo aleatorizado de Malmo, en el que el grupo de cohorte de mayor edad no se examinó de forma rutinaria al final del ensayo, mostró una tasa de sobrediagnóstico del 10 % después de un seguimiento promedio de 15 años, que incluyó cáncer invasivo y CDIS. La tasa fue del 7 % para el cáncer invasivo. El National Breast Screening Studies en Canadá realizó dos ensayos aleatorizados que incluyeron un grupo de control que no recibió exámenes de rutina al final del ensayo. El período de seguimiento fue de 13 años. En el primer ensayo, en el que las mujeres tenían entre 40 y 49 años en el momento del reclutamiento, el sobrediagnóstico estimado fue del 14 %. En el segundo ensayo, en el que las mujeres tenían entre 50 y 59 años en el momento del reclutamiento, la tasa de sobrediagnóstico estimada fue del

11 %. Utilizando estos tres estudios, la revisión del Reino Unido estimó que el sobrediagnóstico (incluido el DCIS) era del 10,7 %. Sin embargo, estos estudios están limitados por su edad y el uso diferente de la mamografía de diagnóstico entre las mujeres que no se someten a exámenes de detección. El análisis del ensayo AGE del Reino Unido, que incluyó a mujeres de 40 a 49 años, mostró una tasa muy baja de sobrediagnóstico del 1 %, un valor similar a las estimaciones de Suecia para mujeres de 40 años. Un estudio de cribado basado en la población informado recientemente mostró una tasa de solo 0,3 % de sobrediagnóstico después de 12 años de seguimiento en las mujeres (n = 988090) y una reducción del 46 % en la mortalidad por cáncer de mama entre los asistentes. Las estimaciones directas del sobrediagnóstico para las mujeres estadounidenses sometidas a exámenes de detección muestran diferencias marcadas según la edad del diagnóstico, con menos del 1 % entre las mujeres premenopáusicas y el 22 % entre las mujeres de 80 años.

Otra consideración es el intervalo de tiempo entre los exámenes de detección. La realización de mamografías de detección anualmente frente a cada dos años sigue siendo controvertida. La mayoría de los estudios y modelos sugieren un beneficio incremental con la detección anual, especialmente entre mujeres más jóvenes y mujeres premenopáusicas. La evaluación de los beneficios frente al riesgo respalda firmemente el valor de las pruebas de detección y la importancia de seguir un programa de mamografías periódicas.

Se estima que la mortalidad por cáncer de mama es menor con las mamografías de detección anuales en comparación con las bienales. Además, las mamografías a menudo pueden detectar la lesión dos años antes de que el examen clínico mamario la descubra. Las tasas de cáncer de intervalo son más bajas entre las mujeres examinadas anualmente.

Para reducir la mortalidad por cáncer de mama, se cree que la detección anual es más beneficiosa.

Una evaluación del modelo CISNET de los beneficios de la detección de mujeres entre 40 y 49 años encontró que el uso de la mamografía digital anual salva un 30 % más de vidas y un 34 % más de años de vida que la mamografía digital bienal. Además, con la mamografía de detección digital anual, las muertes evitadas (0,6/1.000) son similares para las edades de 40 a 44 y de 45 a 49 años (0,7/1.000).

Se observó una disminución en la mortalidad específica por cáncer de mama en una cohorte de mujeres por cada mamografía anual adicional realizada 5 años antes del diagnóstico de cáncer de mama; esto enfatiza aún más la importancia de la mamografía anual. Los resultados de un análisis primario para estimar la asociación entre la incidencia de CDIS detectado por cribado y la subsecuente incidencia de cáncer de intervalo invasivo mostraron una tasa de detección de CDIS de 1,5 por 1.000 cribados y una reducción de un cáncer de intervalo invasivo por 1,5 a 3 casos de CDIS detectados.

Si bien el riesgo de falsos positivos es mayor con las mamografías anuales en comparación con las bienales, se cree que la menor mortalidad y morbilidad de la detección anual supera este daño.

Hay datos limitados de ECA con respecto al cribado de mujeres ancianas, porque la mayoría de los ensayos de cribado mamario tienen una edad de corte de 65 o 70 años. Sin embargo, los estudios observacionales y los modelos informáticos muestran un beneficio en la mortalidad entre los 80 y los 84 años de edad. Teniendo en cuenta la alta incidencia de cáncer de mama en la población anciana, las pautas de detección utilizadas para las mujeres de 40 años o más se recomiendan también para los ancianos.

Los médicos siempre deben usar el juicio al aplicar las pautas de detección. El beneficio de mortalidad de la mamografía de detección a menudo se retrasa de 5 a 7 años en los ECA que enfatizan la importancia de la esperanza de vida y la salud en general al considerar la edad para detener la detección. El cribado por mamografía debe individualizarse, sopesando sus posibles beneficios/riesgos en el contexto de la salud real del paciente y la longevidad estimada. Si un paciente tiene enfermedades comórbidas graves que limitan su esperanza de vida y no se produciría ninguna intervención en función de los resultados del cribado, entonces el paciente no debe someterse a un cribado, a pesar de su edad.

## Conclusiones

El objetivo de cualquier método de *screening* es disminuir la mortalidad de una determinada patología. Esto significa generar herramientas que sean aplicables a una población determinada y que sean factibles de realizar con los medios que se cuentan. Es importante poder diferenciar los conceptos de *screening* poblacional y *screening* individual oportunista o prevención en salud. En este último caso, cada médico debe tener la suficiente determinación para ofrecer o desaconsejar la realización de un determinado test o estudio en base a la evidencia disponible, aunque en la práctica habitual, muchas veces esto resulta complejo. Se le debe explicar a cada paciente los riesgos y beneficios de realizar un estudio y ante un determinado resultado, actuar en consecuencia.

Lamentablemente, en ginecología oncológica sólo unas pocas patologías cuentan con la posibilidad de realizar *screening* poblacional de detección temprana, por lo que se espera con ansias avances en diagnóstico y tecnología que permitan ofrecer una luz ante estas enfermedades.

La prevención cuaternaria tiene la finalidad de evitar los posibles daños ocasionados en la práctica habitual de la medicina, basándose en la evidencia científica disponible. Este nuevo concepto debe ser adoptado por el equipo médico y comprendido por el paciente. El término «primero no dañar» no sólo debe aplicarse al acto médico en sí, sino también debe ser tenido en cuenta a la hora de la prevención, no olvidando que se está tratando con individuos sanos.

## Bibliografía recomendada

### PREVENCIÓN CUATERNARIA

ADAMS P, NOTTINGHAMSHIRE HNT. *NICE «do not do» recommendations*. London; 2013.

BENTZEN N. *An international glossary for general/family practice*. Vol. 12, Family Practice. WONCA; 2003; pp. 341-369.

BONACCORSO SN, STURCHIO JL. For and against: Direct to consumer advertising is medicalising normal human experience: Against. *BMJ*. 2002;324(7342):908-909. <<https://doi.org/10.1136/bmj.324.7342.908>>

BROTONS MUNTÓ F, CERECEDO PÉREZ MF, GONZÁLEZ GONZÁLEZ A, LÁZARO GÓMEZ MJ, LEÓN VÁZQUEZ F, LOBOS BEJARANO JM, et al. *Recomendaciones No Hacer. Grupo de trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «No Hacer»*. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2014; pp. 1-24.

BROWN JB, WESTON WW, MCWILLIAM CL, FREEMAN TR, STEWART M. The Third Component: Finding Common Ground. In: Steward M, Brown JB, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR, editors. *Patient-Centered Medicine*, Third Edition: Transforming the Clinical Method. 3rd ed. London: Radcliffe Publishing Ltd; 2014; pp. 107-141.

CONRAD P. Medicalization and Social Control. *Annu Rev Sociol*. 1992;18(1):209-232. <<https://www.jstor.org/stable/2083452>>

- GÉRVAS CAMACHO J, GAVILÁN MORAL E, JIMÉNEZ DE GRACIA L. Prevención cuaternaria : es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. *AMF*. 2012;8(6):312-317. <[https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/11\\_0.pdf](https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/11_0.pdf)>
- HERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ C, BAPTISTA P. *Metodología de la investigación*. 6th ed. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores; 2014.
- JAMOULLE M, ROLAND M. *Quaternary prevention*. Hong-Kong. Wonca Classif Com; 1995.
- JAMOULLE M. About Quaternary Prevention. *World B Fam Med*. 2015;4-6.
- JAMOULLE M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Heal Policy Manag*. 2015;4(2):61-64. <<https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.24>>
- KAWACHI I, CONRAD P. Medicalization and the Farmacological Treatment of Blood Pressure. In: *Contested Ground: Public Purpose and Private Interest in the Regulation of Prescription Drugs*. New York: Oxford University Press; 1996; pp. 26-41.
- NORDIC FEDERATION OF GENERAL PRACTICE. Position Paper. Overmedicalization and related medical excess. Islandia; 2017; pp. 1-4.
- NYE RA. The evolution of the concept of medicalization in the late twentieth century. *J Hist Behav Sci*. 2003;39(2):115-129. <<https://doi.org/10.1002/jhbs.10108>>
- PANDVE H. Changing concept of disease prevention: From primordial to quaternary. *Arch Med Heal Sci*. 2014;2(2):254-256. <[DOI:10.4103/2321-4848.144366](https://doi.org/10.4103/2321-4848.144366)>
- PINEDA CAÑAR CA. Prevención Cuaternaria: una oportunidad para recuperar los fundamentos de la medicina.
- VIGNOLO J, VACAREZZA M, ALVAREZ C, SOSA A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int*. 2011;33(1):11-14. <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2011000100003](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003)>

## CÁNCER DE CERVIX

- ARBYN M, KYRGIU M, SIMOENS C, RAIFU AO, KOLIOPOULOS G, MARTIN HIRSCH P, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284. <<https://doi.org/10.1136/bmj.a1284>>
- ARBYN M, RONCO G, ANTTILA A, MEIJER CJ, POLJAK M, OGILVIE G, KOLIOPOULOS G, NAUCLER P, SANKARANARAYANAN R, PETO J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F88-F99. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>>
- ARBYN M, SASIENI P, MEIJER CJ, CLAVEL C, KOLIOPOULOS G, DILLNER J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24(suppl 3):S3/78-89. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.117>>
- ARBYN M, VERDOODT F, SNIJDERS PJF, VERHOEF VMJ, SUONIO E, DILLNER L, MINOZZI S, BELLISARIO C, BANZI R, ZHAO FH, HILLEMANN S, ANTTILA A. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-183. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70570-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70570-9)>
- ARROSSI S, THOUYARET L, HERRERO R, CAMPANERA A, MAGDALENO A, CUBERLI M, BARLETTA P, LAUDI R, ORELLANA L, EMA STUDY TEAM. Effectiveness of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening uptake (EMA study): A cluster randomized trial. *Lancet Glob Health*. 2015;3(2):e85-94. <[https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70354-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70354-7)>
- ARROSSI S, THOUYARET L, LAUDI R, MARÍN O, RAMÍREZ J, PAOLINO M, HERRERO R, CAMPANERA A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1709-1718. <<https://doi.org/10.1002/ijc.29530>>
- ASCUS-LSIL TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1393-1400. <<https://doi.org/10.1067/mob.2003.462>>
- BOSCH FX, LORINCZ A, MUNOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265. <<https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>>
- CADMAN L, ASHDOWN-BARR L, WALLER J, SZAREWSKI A. Attitudes towards cytology and human papillomavirus self-sample collection for cervical screening among Hindu women in London, UK: a mixed methods study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(1):38-47. <<https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100705>>

- CASTELLSAGUÉ X, DÍAZ M, DE SANJOSÉ S, MUÑOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S, PEELING RW, ASHLEY R, SMITH JS, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ, BOSCH FX; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER MULTICENTER CERVICAL CANCER STUDY GROUP. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-315. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djj067>>
- THE NHS CANCER SCREENING PROGRAMMES. Cervical Screening Programme, England: 2008-2009.
- CHAN B, MELNIKOW J, SLEE C, ARELLANES R, SAWAYA G. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):422.e1-9. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.031>>
- CLAVEL C, MASURE M, BORY JP, PUTAUD I, MANGEONJEAN C, LORENZATO M, GABRIEL R, QUEREUX C, BIREMBAUT P. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer.* 1999;80(9):1306-1311. <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690523>>
- CUZICK J, ARBYN M, SANKARANARAYANAN R, TSU V, RONCO G, MAYRAND MH, DILLNER J, MEIJER CJ. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008;26(suppl 10):K29-41. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.019>>
- CUZICK J, CLAVEL C, PETRY KU, MEIJER CJ, HOYER H, RATNAM S, SZAREWSKI A, BIREMBAUT P, KULASINGAM S, SASIENI P, IFTNER T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1095-1101. <<https://doi.org/10.1002/ijc.21955>>
- CUZICK J, SZAREWSKI A, MESHER D, CADMAN L, AUSTIN J, PERRYMAN K, HO L, TERRY G, SASIENI P, DINA R, SOUTTER WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology- Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer.* 2008;122(10):2294-2300. <<https://doi.org/10.1002/ijc.23339>>
- DARLIN L, BORGFELDT C, FORSLUND O, HÉNIC E, HORTLUND M, DILLNER J, KANNISTO P. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J Clin Virol.* 2013;58(1):155-160. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.029>>
- DATTA S, KOUTSKY L, RATELLE S. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003-2005. *Ann*



*Intern Med.* 2008;148(7):493-500. <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00004>>

DILLNER J, REBOLJ M, BIREMBAUT P, PETRY KU, SZAREWSKI A, MUNK C, DE SANJOSE S, NAUCLER P, LLOVERAS B, KJAER S, CUZICK J, VAN BALLEGOOIJEN M, CLAVEL C, IFTNER T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754. <<https://doi.org/10.1136/bmj.a1754>>

FLORES Y, BISHAI D, LAZCANO E, SHAH K, LÖRINCZ A, HERNÁNDEZ M, SALMERÓN J. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex.* 2003;45(suppl 3):S388-398. <<https://doi.org/10.1590/s0036-36342003000900013>>

GÖK M, HEIDEMAN DA, VAN KEMENADE FJ, BERKHOF J, ROZENDAAL L, SPRUYT JW, VOORHORST F, BELIËN JA, BABOVIC M, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ.* 2010;340:c1040. <<https://doi.org/10.1136/bmj.c1040>>

GUIDO R. Guidelines for Screening and Treatment of Cervical Disease in the Adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004;17(5):303-331. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2004.07.008>>

HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS. Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2011.

HERRERO R, FERRECCIO C, SALMERÓN J, ALMONTE M, SÁNCHEZ GI, LAZCANO PONCE E, JERÓNIMO J. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26(suppl 11):L49-58. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.025>>

IARC WHO. Handbooks of Cancer Prevention Vol10 Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005.

KITCHENER HC, GILHAM C, SARGENT A, BAILEY A, ALBROW R, ROBERTS C, DESAI M, MATHER J, TURNER A, MOSS S, PETO J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):864-871. <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.008>>

KYRGIU M, KOLIOPOULOS G, MARTIN-HIRSCH P, ARBYN M, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:489-498. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68181-6)>

- LAZCANO PONCE E, LORINCZ AT, CRUZ VALDEZ A, SALMERÓN J, URIBE P, VELASCO MONDRAGÓN E, NEVAREZ PH, ACOSTA RD, HERNÁNDEZ AVILA M. Self-collections for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1868-1873. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61522-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61522-5)>
- LAZCANO PONCE E, LÖRINCZ AT, SALMERÓN J, FERNÁNDEZ I, CRUZ A, HERNÁNDEZ P, MEJIA I, HERNÁNDEZ AVILA M. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1693-1700. <<https://doi.org/10.1007/s10552-010-9598-2>>
- LEINONEN M, NIEMINEN P, KOTANIEMI TALONEN L, MALILA N, TARKKANEN J, LAURILA P, ANTTILA A. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1612-1623. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djp367>>
- MOLANO M, VAN DEN BRULE A, PLUMMER M, WEIDERPASS E, POSSO H, ARSLAN A, MEIJER CJ, MUÑOZ N, FRANCESCHI S. HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):486-94. <<https://doi.org/10.1093/aje/kwg171>>
- MOSCICKY A, COX J. Practice improvement in cervical screening and management Symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(1):73-80. <<https://doi.org/10.1097%2FJgt.0b013e3181cec411>>
- NATIONAL CERVICAL SCREENING PROGRAM. Medical Services Advisory Committee recommendations. Australia: Australian Government-Department of Health; 2015.
- OPS-OMS. Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington DC: OPS; 2013.
- PERRIN KK, DALEY EM, NAOOM SF, PACKING-EBUEN JL, RAYKO HL, MCFARLANE M, MCDERMOTT RJ. Women's reactions to HPV diagnosis: insights from in depth interviews. *Women Health*. 2006;43(2):93-110. <[https://doi.org/10.1300/j013v43n02\\_06](https://doi.org/10.1300/j013v43n02_06)>
- PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO. Datos epidemiológicos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.
- RACEY CS, WITHROW DR, GESINK D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2013;104(2):e159-166. <<https://doi.org/10.1007/bf03405681>>

- RIJKAART DC, BERKHOF J, VAN KEMENADE FJ, COUPE VM, ROZENDAAL L, HEIDEMAN DA, VERHEIJEN RH, BULK S, VERWEIJ W, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer*. 2012;106(5):975-981. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2011.581>>
- RIVERA R, AGUILERA J, LARRAÍN, A. Epidemiología del Virus Papiloma Humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(6):501-506. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600013>>
- RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM KM, TUNESI S, SNIJDERS PJF, ARBYN M, KITCHENER H, SEGNAN N, GILHAM C, ROSSI PG, BERKHOF, PETO J, MEIJER CJLM, THE INTERNATIONAL HPV SCREENING WORKING GROUP. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2013;383(9916):524-532. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7)>
- RONCO G, GIORGI-ROSSI P, CAROZZI F, CONFORTINI M, DALLA PALMA P, DEL MISTRO A, GHIRINGHELLO B, GIRLANDO S, GILLIO-TOS A, DE MARCO L, NALDONI C, PIEROTTI P, RIZZOLO R, SCHINCAGLIA P, ZORZI M, ZAPPA M, SEGNAN N, CUZICK J. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-257. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70360-2)>
- SANKARANARAYANAN R, BUDUKH AM, RAJKUMAR R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001; 79:954-962.
- SASIENI P, ADAMS J, CUZICK J. Benefits of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003;89(1):88-93. <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600974>>
- SASIENI P, CUZICK J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968. <<https://doi.org/10.1136/bmj.b2968>>
- SHARPE P, BRANDT H, MCCREE D. Knowledge and beliefs about abnormal pap test results and HPV among women with high-risk HPV: results from in-depth interviews. *Women Health*. 2005;42(2):107-133. <[https://doi.org/10.1300/j013v42n02\\_07](https://doi.org/10.1300/j013v42n02_07)>
- SHERMAN ME, LORINCZ AT, SCOTT DR, WACHOLDER S, CASTLE PE, GLASS AG, MIELZYNSKA-LOHNAS I, RUSH BB, SCHIFFMAN M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(1):46-52. <<https://doi.org/10.1093/jnci/95.1.46>>

- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. First Cervical Cancer Screening Delayed Until Age 21. 2009. <<https://www.thebodypro.com/article/first-cervical-cancer-screening-delayed-age-21>>
- VIRTANEN A, NIEMINEN P, LUOSTARINEN T, ANTTILA A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1960-1969. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0307>>
- WRIGHT TC JR, SCHIFFMAN M, SOLOMON D, COX JT, GARCIA F, GOLDIE S, HATCH K, NOLLER KL, ROACH N, RUNOWICZ C, SASLOW D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):304-309. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000109426.82624.f8>>
- ZHAO FH, LIN MJ, CHEN F, HU SY, ZHANG R, BELINSON JL, SELLORS JW, FRANCESCHI S, QIAO YL, CASTLE PE. Cervical Cancer Screening Group in China. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *LANCET ONCOL.* 2010;11(12):1160-1171. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70256-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70256-4)>

#### CÁNCER DE ENDOMETRIO

- ALCÁZAR JL, GASTÓN B, NAVARRO B, SALAS R, ARANDA J, GUERRIERO S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e86. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86>>
- ALCÁZAR JL, OROZCO R, MARTINEZ ASTORQUIZA CORRAL T, JUEZ L, UTRILLA LAYNA J, MÍNGUEZ JA, JURADO M. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):405-413. <<https://doi.org/10.1002/uog.14905>>
- BARRY JA, AZIZIA MM, HARDIMAN PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-758. <<https://doi.org/10.1093/humupd/dmu012>>
- COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS

- CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>
- ESPOSITO K, CHIODINI P, CAPUANO A, BELLASTELLA G, MAIORINO MI, GIUGLIANO D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45:28-36. <<https://doi.org/10.1007/s12020-013-9973-3>>
- FISHER B, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL, REDMOND CK, KAVANAH M, CRONIN WM, VOGEL V, ROBIDOUX A, DIMITROV N, ATKINS J, DALY M, WIEAND S, TAN-CHIU E, FORD L, WOLMARK N. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Ins.* 1998;90(18):1371-1388. <<https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1371>>
- KOLHE S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health.* 2018;10:127-136. <<https://doi.org/10.2147/ijwh.s98579>>
- LANCASTER JM, POWELL CB, CHEN LM, RICHARDSON DL, SGO CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):3-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>>
- RYAN NAJ, GLAIRE MA, BLAKE D, CABRERA DANDY D, EVANS DG, CROSBIE EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med.* 2019;21(10):2167-2180. <<https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>>
- SGO CLINICAL PRACTICE ENDOMETRIAL CANCER WORKING GROUP, BURKE WM, ORR J, LEITAO M, SALOM E, GEHRIG P, OLAWAYE AB, BREWER M, BORUTA D, VILLELLA J, HERZOG T, ABU SHAHIN F, SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-392. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>>
- SJÖGREN LL, MØRCH LS, LØKKEGAARD E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016;91:25-35. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>>
- TORRE LA, ISLAMI F, SIEGEL RL, WARD EM, JEMAL A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444-457. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-0858>>

## CÁNCER DE OVARIO

- BETTIO M, CARVALHO RN, DIMITROVA N, DYBA T, FLEGO M, GIUSTI F, MARTOS C, NEAMTIU L, NICHOLSON N, RANDI G, NICHOLL C. 1642PD Measuring the cancer burden in Europe: The European Cancer Information System (ECIS). *Ann Oncol*. 2019;30(5):v675. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.014>>
- BHARWANI N, REZNEK RH, ROCKALL AG. Ovarian cancer management: the role of imaging and diagnostic challenges. *Eur J Radiol*. 2011;78(1):41-51. <<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.11.039>>
- CHO JE, NEZHAT F. Chapter 78: Adnexal mass: evaluation and treatment. In: *Textbook of Gynaecological Oncology*. ESGO; 2016.
- COCCIA ME, RIZZELLO F, ROMANELLI C, CAPEZZUOLI T. Adnexal masses: what is the role of ultrasonographic imaging? *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):843-854. <<https://doi.org/10.1007/s00404-014-3327-0>>
- COHEN JG, WHITE M, CRUZ A, FARIAS-EISNER R. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? *World J Biol Chem*. 2014;5(3):286-300. <<https://doi.org/10.4331/wjbc.v5.i3.286>>
- COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>
- FERRARO S, BRAGA F, LANZONI M, BORACCHI P, MARIO BIGANZOLI E, PANTEGHINI M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2013;66(4):273-281. <<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201031>>
- FOTOPOULOU C, SEHOULI J, EWALD-RIEGLER N, GREGORIO N, REUSS A, RICHTER R, MAHNER S, KOMMOSS F, SCHMALFELDT B, FEHM T, HANKER L, WIMBERGER P, CANZLER U, PFISTERER J, KOMMOSS S, HAUPTMANN S, BOIS A, ROBOT INVESTIGATORS. The value of serum ca125 in the diagnosis of borderline tumors of the ovary: a subanalysis of the Prospective Multicenter ROBOT Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1248-1252. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000476>>
- GUPTA KK, GUPTA VK, WENDEL NAUMANN R. Ovarian cancer: screening and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):195-200. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000016>>
- HAGGERTY AF, HAGEMANN AR, CHU C, SIEGELMAN ES, RUBIN SC. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate

- adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1215-1221. <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000203>
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- JAVDEKAR R, MAITRA N. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass. *J Obstet Gynecol India*. 2015;65(2):117-121. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0609-1>
- MACUKS R, BAIDEKALNA I, DONINA S. An ovarian cancer malignancy risk index composed of HE4, CA125, ultrasonographic score, and menopausal status: use in differentiation of ovarian cancers and benign lesions. *Tumour Biol*. 2012;33(5):1811-1817. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0440-1>
- MENON U, GRIFFIN M, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer screening—current status, future directions. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):490-495. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.030>
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer. Version 6.2021.
- ROSSI A, BRAGHIN C, SOLDANO F, ISOLA M, CAPODICASA V, LONDERO AP, FORZANO L, MARCHESONI D. A proposal for a new scoring system to evaluate pelvic masses: Pelvic Masses Score (PMS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):84-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.02.009>
- VAN CALSTER B, VAN HOORDE K, FROYMAN W, KAIJSER J, WYNANTS L, LANDOLFO C, ANTHOULAKIS C, VERGOTE I, BOURNE T, TIMMERMAN D. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(1):32-41.

#### CÁNCER DE MAMA

- AUTIER P, BONIOL M, MIDDLETON R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1726-1735. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq633>
- AUTIER P, BONIOL M, SMANS M, et al. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomized trials on cancer screening: a systematic review. *J R Soc Med*. 2015;108(11):440-450. <https://doi.org/10.1177/0141076815593403>
- BJURSTAM N, BJÖRNELD L, WARWICK J, SALA E, DUFFY SW, NYSTRÖM L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003;97(10):2387-2396. <https://doi.org/10.1002/cncr.11361>



- BJURSTARM N, BJÖRNELD L, DUFFY W, et al. Updated Results of the Gothenburg Trial of Mamographic Screening. *Cancer*. 2016;122(12):1832-1835. <<https://doi.org/10.1002/cncr.29975>>
- BLEYER A, WELCH HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1206809>>
- BRAITHWAITE D, WALTER L, IZANO M, et al. Benefits and Harms of Screening Mammography by Comorbidity and Age: A Qualitative Synthesis of Observational Studies and Decision Analyses. *J Gen Intern Med*. 2016;31(5):561-572. <<https://doi.org/10.1007/s11606-015-3580-3>>
- BROEDERS M, MOSS S, NYSTRÖM L, NJOR S, JONSSON H, PAAP E, MASSAT N, DUFFY S, LYNGE E, PACI E, EUROSREEN WORKING GROUP. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):14-25. <<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>>
- COLDMAN AJ, PHILLIPS N, OLIVOTTO IA, GORDON P, WARREN L, KAN L. Impact of changing from annual to biennial mammographic screening on breast cancer outcomes in women aged 50-79 in British Columbia. *J Med Screen*. 2008;15(4):182-187. <<https://doi.org/10.1258/jms.2008.008064>>
- DE GLAS N, DE CRAEN A, BASTIAANNET E, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2014;349:g5410. <<https://doi.org/10.1136/bmj.g5410>>
- DESANTIS CE, BRAY F, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, ANDERSON BO, JEMAL A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1495-1506. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0535>>
- DUFFY S, YEN MING-FANG A, CHEN T, et al. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manage*. 2102;1:31-38. <<https://doi.org/10.2217/bmt.12.8>>
- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer; 2014.
- GINSBURG O, YIP CH, BROOKS A, CABANES A, CALEFFI M, DUNSTAN YATACO JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126(Suppl 10):2379-2393. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32887>>
- GIORDANO L, VON KARSA L, TOMATIS M, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):72-82. <<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012085>>



- GØTZSCHE P, NIELSEN M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877. <<https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD001877.pub5>>
- HABBEMA JD, VAN OORTMARSSSEN GJ, VAN PUTTEN DJ, LUBBE JT, VAN DER MAAS PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77(2):317-320.
- HARRIS R, YEATTS J, KINSINGER L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med.* 2011;53:108-114. <<https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2011.07.004>>
- HUMPHREY L, HELFAND M, CHAN B, WOOLF SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(5):347-360. <[https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5\\_part\\_1-200209030-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_part_1-200209030-00012)>
- ILBAWI AM, VELAZQUEZ BERUMEN A. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage. *Clin Lab Med.* 2018;38(1):151-160. <<https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.10.012>>
- JØRGENSEN K, GØTZSCHE P. Overdiagnosis in publicly organized mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ.* 2009;339:b2587. <<https://doi.org/10.1136/bmj.b2587>>
- LAUBY SECRETAN B, SCOCCIANTI C, LOOMIS D, et al. Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2353-2358. <[DOI:10.1056/NEJMs1504363](https://doi.org/10.1056/NEJMs1504363)>
- LEE S, BOSCARDIN W, STIJACIC-CENZER I, et al. Time Lag to Benefit After Screening for Breast and Colorectal Cancer: Meta-analysis of Survival data from the United States, Sweden, United Kingdom and Denmark. *BMJ.* 2013;346:e8441. <<https://doi.org/10.1136/bmj.e8441>>
- MARMOT M, ALTMAN D, CAMERON D, et al. The benefits and harms of breast cancers creening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205-2240. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177>>
- MILLER A, WALL C, BAINES J et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366. <<https://doi.org/10.1136/bmj.g366>>
- MOSS S, WALE C, SMITH R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow-up: a

- randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1123–1132. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00128-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00128-x)
- MOSS SM, NYSTRÖM L, JONSSON H, PACI E, LYNGE E, NJOR S, BROEDERS M, EUROSREEN WORKING GROUP. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):26-32. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012079>
- MYERS E, MOORMAN P, GIERISCH J, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. A Systematic Review. *JAMA.* 2015;314(15):1615-1634. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13183>
- NELSON H, TYNE K, NAIK A, BOUGATSOS C, CHAN BK, HUMPHREY L. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727–W242. <https://doi.org/10.1059%2F0003-4819-151-10-200911170-00009>
- NJOR S, NYSTRÖM L, MOSS S, PACI E, BROEDERS M, SEGNA N, LYNGE E, EUROSREEN WORKING GROUP. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):33-41. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080>
- NYSTROM L, ANDERSSON I, BJURSTAM N, FRISSELL J, NORDENSKJÖLD B, RUTQVIST LE. Long-term effects of mammography screening. *Lancet.* 2002;359(9310):909–919. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08020-0)
- OEFFINGER K, FONTHAM E, ETZIONI R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314(15):1599-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>
- PACE L, KEATING N. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311(13):1327-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1398>
- PARVINEN I, CHIU S, PYLKKANEN L, KLEMI P, IMMONEN-RÄIHÄ P, KAUHAVA L, MALILA N, HAKAMA M. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1388-1391. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.372>
- PERRY N, BROEDERS M, DE WOLF C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481>
- ROSITCH AF, UNGER-SALDANA K, DEBOER RJ, NG'ANG'A A, WEINER BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control

- programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer*. 2020;126(Suppl 10): 2394-2404. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32877>>
- SARDANELLI F, AASE H, ALVAREZ M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2737-2743. <<https://doi.org/10.1007/s00330-016-4612-z>>
- SENKUS E, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v8-v30. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>>
- SHAPIRO S, COLEMAN E, BROEDERS M, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol*. 1998;27(5):735-742. <<https://doi.org/10.1093/ije/27.5.735>>
- SIU AL, US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):279-296. <<https://doi.org/10.7326/m15-2886>>
- TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, SMART CR, GAD A, SMITH RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507-2517. <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10%3C2507::aid-cncr2820751017%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:10%3C2507::aid-cncr2820751017%3E3.0.co;2-h)>
- TONELLI M, CONNOR GORBER S, JOFFRES M, DICKINSON J, SINGH H, LEWIN G, BIRTHWHISTLE R, FITZPATRICK-LEWIS D, HODGSON N, CILISKA D, GAULD M, LIU YY, CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 2011;183(17):1991-2001. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.110334>>
- VELAZQUEZ BERUMEN A, JIMENEZ MOYAO G, RODRIGUEZ NM, ILBAWI AM, MIGLIORE A, SHULMAN LN. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e709-e719. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30658-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30658-2)>
- WILD CP, WEIDERPASS E, STEWART BW (eds.). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.

ZAHL P, MÆHLEN J. Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(4):414–417.  
<<https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.0195>>



# Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical

**LAURA FLEIDER**

HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

**NATALIA SERBER**

HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS «DR. COSME ARGERICH»

ESCUELA ARGENTINA DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Y COLPOSCOPÍA «PROF. DR. MIGUEL A. TATTI»

**SILVIO TATTI**

HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

## Resumen

El 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan por HPV a lo largo de su vida, siendo más frecuente en etapas tempranas. La mayoría de las veces son asintomáticas y más del 90 % se eliminan por el sistema inmunitario del huésped en los primeros dos años; sin embargo, el 10 % persisten y eventualmente culminan en lesiones malignas. Más del 90 % de los cánceres de cuello uterino en el mundo están causados por HPV. El 55 % se asocian a HPV genotipo 16, el 15 % al HPV genotipo 18; seguidos por los genotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 que engloban el 18 %. Para el manejo adecuado de las lesiones intraepiteliales (LIE) cervicales, es de suma importancia tener en claro la manera correcta y actualizada de cada método, las guías vigentes, y las utilidades de cada uno. El antiguo trípode diagnóstico clásico que consta de citología, colposcopia y biopsia está perdiendo vigencia, ya que a los métodos diagnósticos actualmente se incorporan las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular. El objetivo principal del tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino es evitar el cáncer, siendo las lesiones de

alto grado las de principal relevancia clínica. El cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa relevante de muerte en Argentina y Latinoamérica, siendo de vital importancia que los ginecólogos manejen adecuadamente los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, además de la adecuada implementación de programas nacionales de salud pública.

## Palabras clave

HPV; lesiones intraepiteliales; neoplasias cervicales.

## Objetivos de aprendizaje

- Utilizar en la práctica diaria correctamente los métodos diagnósticos de las LIE cervicales.
- Actualizarse sobre métodos de biología molecular e inmunohistoquímica y sus indicaciones.
- Conocer los fundamentos de los diferentes algoritmos diagnósticos.
- Adquirir herramientas para el tratamiento adecuado de las LIE del cuello uterino.

## Introducción

El 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan por HPV a lo largo de su vida, siendo más frecuente en etapas tempranas. La mayoría de las veces son asintomáticas y más del 90 % se eliminan por el sistema inmunitario del huésped en los primeros dos años; sin embargo, el 10 % persisten, y eventualmente culminan en lesiones malignas.

A nivel mundial la prevalencia de la infección por HPV en mujeres sin anomalías cervicales es del 11-12 %. Aproximadamente el 5 % de los cánceres que afectan a los humanos están producidos por HPV, siendo la

mayoría en los países en vías de desarrollo. Más del 90 % de los cánceres de cuello uterino en el mundo están causados por HPV. El 55 % se asocian a HPV genotipo 16, el 15 % al HPV genotipo 18; seguidos por los genotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 que engloban el 18 %.

Para el manejo adecuado de las *lesiones intraepiteliales* (LIE) cervicales, es de suma importancia tener en claro la manera correcta y actualizada de cada método, las guías vigentes, y las utilidades de cada uno. El antiguo trípole diagnóstico clásico que consta de citología, colposcopia y biopsia está perdiendo vigencia, ya que a los métodos diagnósticos actualmente se incorporan las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular.

El objetivo principal del tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino es evitar el cáncer, siendo las lesiones de alto grado las de principal relevancia clínica.

## Epidemiología de la infección por HPV

La incidencia mundial del cáncer de cuello de útero (año 2018) fue del 12 % (569.847 casos), de los cuales 56.187 casos corresponden al continente latinoamericano. Y la mortalidad del 6 % (311.365) por esta patología. En Argentina, según estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer, se diagnosticaron en el último año 4.484 casos y fueron reportadas 2.041 muertes. En las mujeres la segunda causa de mortalidad por cáncer es la del cuello uterino, luego del cáncer de mama. Es la primera en las mujeres entre 15 y 44 años. La distribución de los casos en las diferentes provincias es asimétrica: la mayor mortalidad se encuentra en Formosa, Misiones y Chaco; y la menor en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

La tasa ajustada por edad, por 100.000 habitantes, las podemos ver en las siguientes figuras (**FIGURA 1** y **FIGURA 2**):

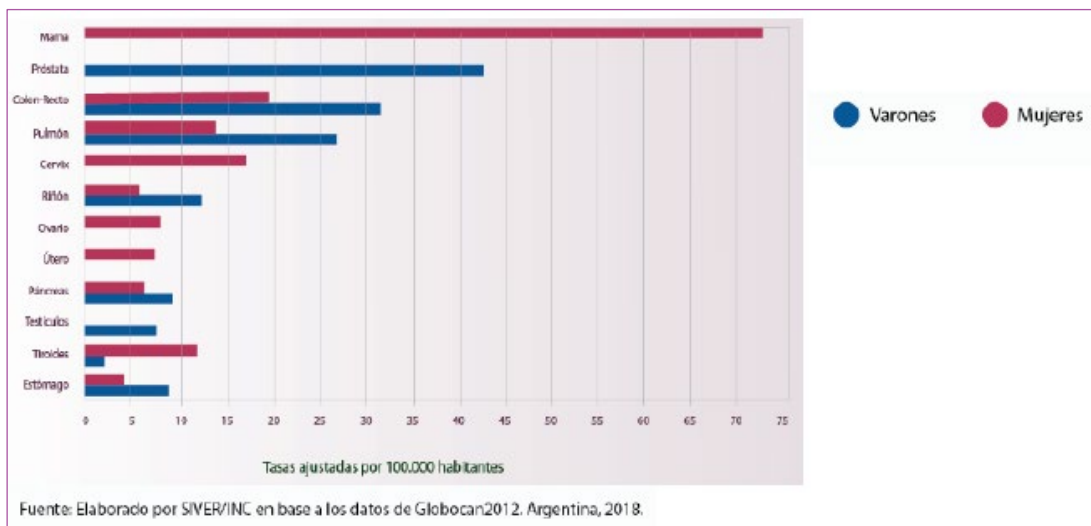


FIGURA 1. INCIDENCIA DE CÁNCER PARA LAS PRINCIPALES LOCALIZACIONES TOPOGRÁFICAS EN VARONES Y MUJERES ESTIMADAS POR LA IARC PARA ARGENTINA EN 2019. TASAS AJUSTADAS POR EDAD SEGÚN POBLACIÓN MUNDIAL POR 100.000 HABITANTES

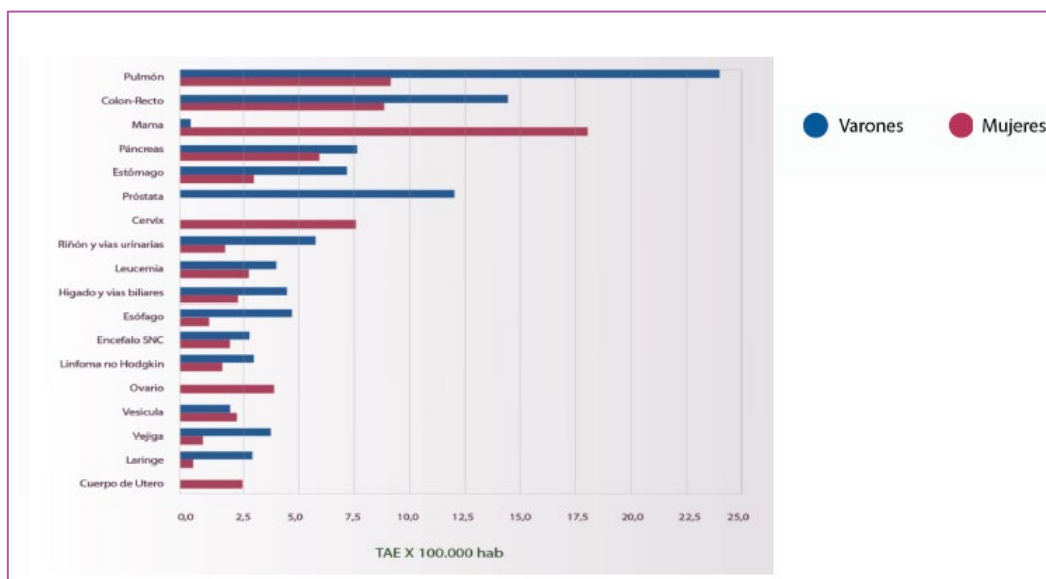


FIGURA 2. MORTALIDAD POR CÁNCER EN VARONES Y MUJERES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES. TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES. ARGENTINA, 2017

La mortalidad por jurisdicciones para el año 2017 (ajustadas por edad por 100.000 habitantes y ajustadas por quintiles), es la siguiente (FIGURA 3):



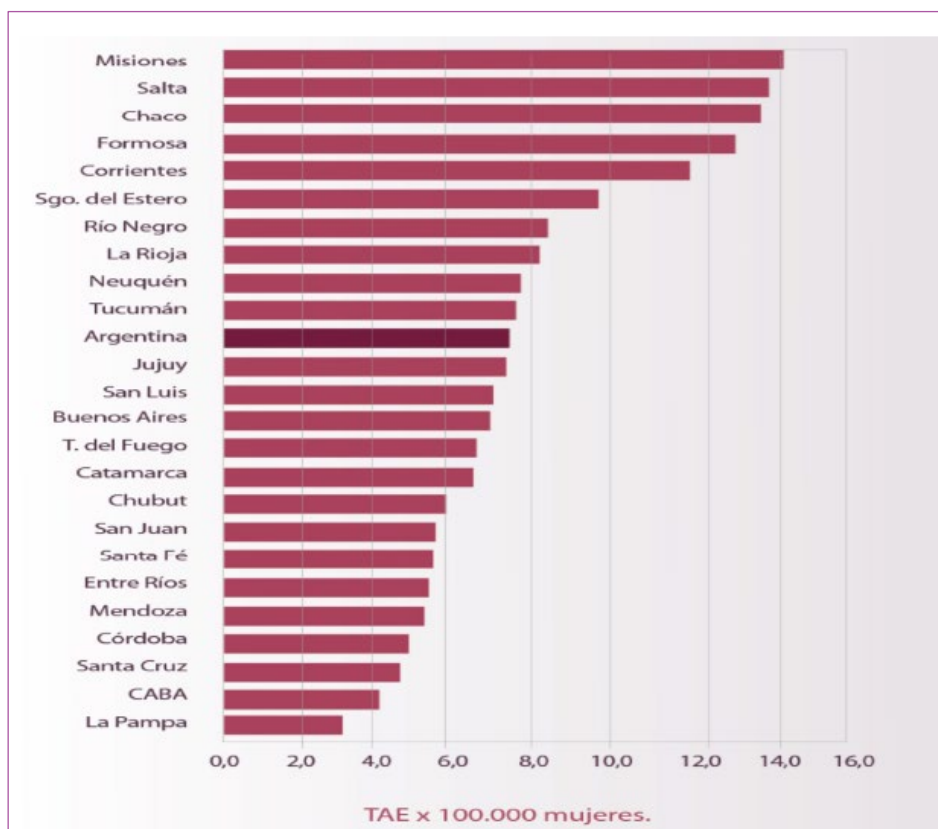


FIGURA 3. MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICOUTERINO EN MUJERES SEGÚN JURISDICIONES. TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES Y TASAS AGRUPADAS EN QUINTILES DE MORTALIDAD. ARGENTINA 2017

A su vez, el HPV es responsable de la génesis del cáncer anal (90 %), vulvar (20-50 %), vaginal (60-65 %), pene (40-50 %), cabeza y cuello (30-60 %). El tipo de HPV más frecuente en el cancer de cuello uterino es el 16, seguido por el 18.

## Historia natural de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino

La historia natural de la infección por HPV ha sido evaluada por estudios prospectivos controlados, básicamente podemos hablar de tres eventos: progresión, persistencia y regresión. El primer estudio fue

publicado en el año 1993 por **OSTÖR** (TABLA I), donde observó la libre evolución de neoplasias intraepiteliales (CIN 1, CIN 1, CIN 3).

	REGRESIÓN	PERSISTENCIA	PROGRESIÓN A CIN III	PROGRESIÓN A INVASIÓN
CIN I	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN II	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN III	32 %	< 56 %	-	> 12 %

TABLA I. HISTORIA NATURAL DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES, OSTÖR 1993

Si bien estudios posteriores arrojaron resultados similares (sin saber con exactitud el porcentaje de progresión a invasión por cuestiones éticas), la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino en cada paciente depende de factores del huésped y virales. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones por HPV de alto riesgo no progresan a cáncer y resuelven espontáneamente en uno a dos años, dependiendo del equilibrio entre persistencia y *clearence* viral. Continúa siendo controversial si con el *clearence* viral ocurre una eliminación completa o el virus permanece en niveles por debajo de lo indetectable.

La infección persistente es un prerrequisito para el desarrollo posterior de una lesión intraepitelial de alto grado. El tiempo desde que se produce la infección y que se desarrolla una lesión maligna es de 10 a 20 años. Existe una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer HPV relacionado en pacientes con inmunocompromiso (HIV, trasplante de órganos), síndromes genéticos (hipogamaglobulinemia), tabaquismo, el comportamiento sexual y el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años.

### Citología

La sensibilidad de la citología como método diagnóstico de lesiones intraepiteliales es de moderada a baja (40-50 %). Es por eso que su repetición con cierta frecuencia se ha utilizado como estrategia de tamizaje poblacional. Desde la clasificación numérica de Papanicolau han existido múltiples modificaciones, la clasificación actual utilizada para elaborar los informes citológicos es Bethesda 2001, su principal característica consiste en que se enfoca en la condición biológica de la lesión, creando un sistema binario para catalogar anomalías. Las categorías que incluye son las siguientes:

**1. Adecuación de la muestra:** es considerada como la calidad del extendido, por ende un componente de garantía del Sistema Bethesda. Mantiene los términos «satisfactoria» e «insatisfactoria para la evaluación», pero elimina «satisfactorio pero limitado por...» de la clasificación anterior debido a que el término se consideró confuso y llevó a la repetición de citologías innecesarias.

- *Muestra satisfactoria:* considera una celularidad adecuada entre 8.000 a 12.000 células escamosas bien visualizadas para frotis convencional y 5.000 células escamosas de base líquida para preparativos. Se realiza una anotación que se haga respecto a la presencia o ausencia de células endocervicales o elementos de la zona de transformación.
- *Muestra insatisfactoria:* más del 75 % de las células epiteliales se encuentran cubiertas por leucocitos y no puede ser visualizadas, o por algún motivo no puede ser procesada (ejemplo, vidrios rotos).

**2. Clasificación general:** es un componente opcional, diseñada para fácil interpretación de los resultados. Incluye:

- Negativo para LIE o malignidad (NILM)
- Células epiteliales anormales
- Otros

### 3. Interpretación/Resultado:

- *Negativo para LIE o malignidad (NILM):* significa que la muestra fue satisfactoria para su evaluación y no se identificó la presencia de células sospechosas de lesiones por HPV. Incluye los cambios infecciosos (trichomonas vaginalis, candidas, actinomyces, vaginosis bacteriana, herpes virus) y modificaciones reactivas (atrofia, radiaciones, cambios asociados a dispositivos intrauterinos).
- *Anormalidades de las células epiteliales:* el objetivo principal de la citología es la detección de estas células, en particular de los cambios mayores.
- **Células pavimentosas**
  - **Células escamosas atípicas (ASC)**
    - *Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US):* es considerado un cambio citológico menor. El patólogo no puede definir si se encuentra frente a una lesión intraepitelial o cambios reactivos. Entre un 5 y 17 % terminan siendo una lesión histológica de alto grado.
    - *Células escamosas atípicas, no es posible descartar una LIE de alto grado (ASC-H):* dentro de los cambios citológicos mayores. Es de suma importancia la evaluación colposcópica de estas pacientes, ya que tiene un Valor

predictivo positivo intermedio entre ASC-US y HSIL para una lesión de alto grado histológica.

- **Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL):** cambio citológico menor. Se refiere a una lesión productiva, no transformante. Comprende los términos displasia leve/CIN 1/HPV. 15-25 % de los casos se correlacionan con una histología de alto grado.
- **Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL):** verdadera lesión transformante. Cambio citológico mayor. Incluye los términos: displasia moderada/severa/CIN 2-3/carcinoma *in situ*.
- **Carcinoma escamoso**
- **Células glandulares**
  - **Células glandulares atípicas (ACG):** se asocian en un 10 al 39 % con lesiones histológicas de alto grado (escamosas o glandulares).
  - **Células glandulares atípicas a favor de neoplasia (ACG favor neoplasia)**
  - **Adenocarcinoma in situ (AIS)**
  - **Adenocarcinoma**
- **Otros:** informar presencia de células endometriales solo en mujeres mayores de 40 años, que aunque son benignas pueden estar relacionadas con patología.

**4. Sugerencias:** es opcional, indicaciones útiles para el paciente y médico.

## Colposcopia

La colposcopia se refiere al examen del cuello uterino, la vagina y vulva mediante el uso de un colposcopio luego de la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Su principal utilidad es detectar lesiones y dirigir el sitio a biopsiar según un gradiente de sospecha. Un epitelio aceto blanco refleja el incremento de la densidad nuclear producida por la coagulación reversible de las proteínas. Un epitelio normal tiene uniones estrechas intercelulares que no permiten el pasaje del ácido acético. Las células con lesiones intraepiteliales, en cambio, permiten que el ácido acético penetre en el estrato basal en el bajo grado (reflejándose en imágenes más tenues), y en todo el espesor en el caso de alto grado (formando imágenes con mayor relieve y persistentes).

La nomenclatura actual sobre la terminología colposcópica, es la que rige desde el Congreso Mundial de Río de Janeiro de 2011 de la Federación Internacional de la Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC). A continuación nos referiremos solo a la del cuello uterino. Esta nomenclatura se destaca y diferencia de las previas por varios puntos:

- Engloba a todo el tracto ano-genital: cuello, vaginal, vulva, ano.
- Elimina los términos *satisfactoria* e *insatisfactoria*, acorde a la visualización de los fondos de saco vaginales y la unión escamo columnar.
- Tiene en cuenta dos nuevas variables para la evaluación general:
  - *Adecuada* o *Inadecuada* (se debe especificar por qué no se ve el cuello en su totalidad, por ejemplo, sangrado, prolapso de paredes vaginales, etc.)
  - *Visibilidad de la unión escamo columnar* (UEC): puede ser completamente visible, parcialmente visible o no visible; dando

origen a los tres tipos de Zona de Transformación (ZT) (FIGURA 4, 5 y 6):

- **ZT 1:** UEC exocervical y completamente visible
- **ZT 2:** UEC con un componente endocervical, aunque completamente visible
- **ZT 3:** UEC con un componente endocervical, no visible

Los términos «adecuada» y «visibilidad de la unión escamo columnar» no son mutuamente excluyentes. Una colposcopia puede ser «adecuada» con una «unión escamo columnar no visible».

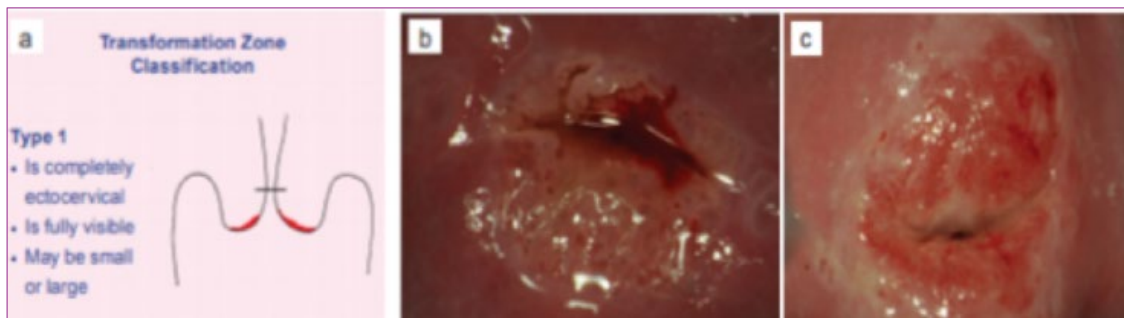


FIGURA 4. A: ESQUEMA ZT 1; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 1



FIGURA 5. A: ESQUEMA ZT 2; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 2



FIGURA 6. A: ESQUEMA ZT 3; B Y C: COLPOFOTOGRAFÍAS ZT 3

Hallazgos colposcópicos normales:

- Epitelio escamoso original: maduro o atrófico
- Epitelio columnar: ectopia
- Epitelio escamoso metaplásico: quistes de Naboth y/o aberturas glandulares
- Deciduosidad del embarazo

Hallazgos colposcópicos anormales que se deberá describir:

- La localización de la lesión, que toma dos variables:
  - Ubicación según las agujas del reloj
  - Dentro o fuera de la ZT: está demostrado que la ubicación de la lesión dentro de la ZT se comporta como mayor predictor de lesión de alto grado (OR 8,60, IC95 % 1,2-63,4)
- El tamaño de la lesión también tiene un valor predictivo para lesiones de alto grado histológico (OR 3,6, IC95 % 2,1-3,6), es por eso que en la nomenclatura se incluye el número de cuadrantes cervicales que ocupa la lesión y el porcentaje de compromiso del cuello uterino.



Las imágenes anormales se clasifican en:

**Grado 1 o menor:** por lo general se correlacionan con lesiones histológicas de bajo grado

- Epitelio acetoblanco delgado
- Borde irregular
- Mosaico fino
- Puntillado fino

**Grado 2 o mayor:** fuerte relación con lesiones de alto grado

- Epitelio acetoblanco denso, con aparición rápida
- Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados
- Mosaico grueso
- Puntillado grueso
- Signo del límite del borde interno: fuerte demarcación entre un epitelio acetoblanco delgado y otra zona densa dentro de la misma lesión.
- Signo de la cresta: protuberancia opaca en el área de un epitelio blanco dentro de la ZT.

**No específicos:** dentro de este apartado se incluyeron hallazgos que pueden corresponder tanto a una lesión de alto o bajo grado, incluso normales.

- Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis): el 25 % pueden contener una lesión de alto grado.
- Erosión
- Test de Schiller positivo/negativo: la tinción de lugol ha mostrado escasa fiabilidad, no se recomienda su uso rutinario. Nos será útil en el caso de tener que delimitar una lesión vaginal, o previo a un

procedimiento escisional en el caso de no contar con guía colposcópica.

### Sospecha de invasión:

- Vasos atípicos
- Signos adicionales: vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.

### Hallazgos varios:

- ZT congénita
- Condiloma
- Pólipo (exocervical/endocervical)
- Inflamación
- Estenosis
- Anomalías congénitas, post tratamiento, endometriosis

La Nomenclatura de la IFCPC 2011 agrega como principal novedad a los diferentes tipos de tratamientos escisionales del cuello uterino, acordes al tipo de la ZT (Escisión tipo 1, 2 y 3) T (FIGURA 7). Esta diferenciación de las escisiones se basa en la necesidad de que al referir que se le hizo una escisión a la paciente, se tenga una mejor noción de la profundidad de la pieza escindida, ya que varios estudios han demostrado que el tamaño de la escisión tiene implicancias en el futuro obstétrico de la paciente. Surgiendo la importancia de estandarizar las dimensiones de la muestra extirpada (FIGURA 8):

- **Largo:** distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno.
- **Grosor:** la distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada.

- **Circunferencia** (opcional): es el perímetro de la muestra.

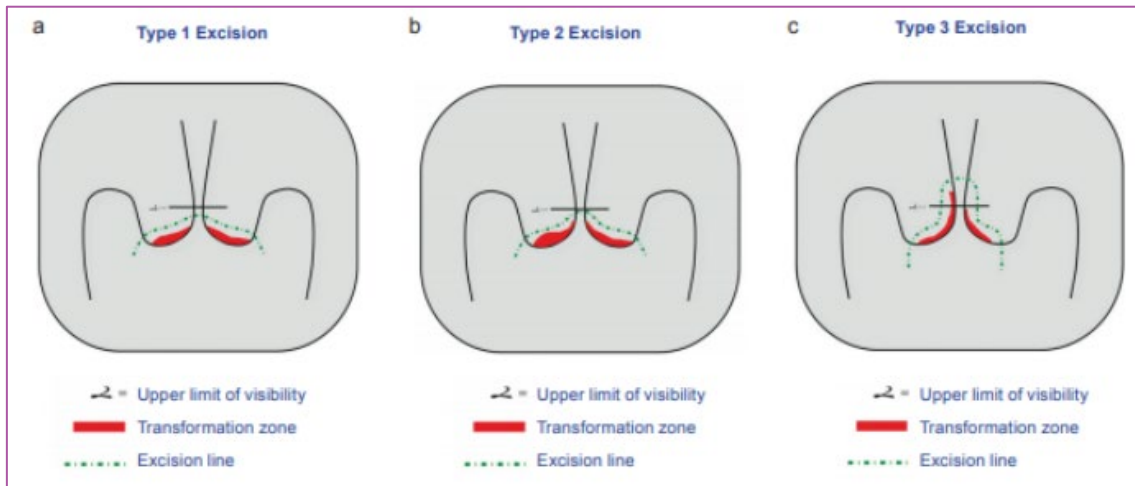


FIGURA 7. TIPOS DE ESCISIÓN. A: TIPO 1; B: TIPO 2; C: TIPO 3

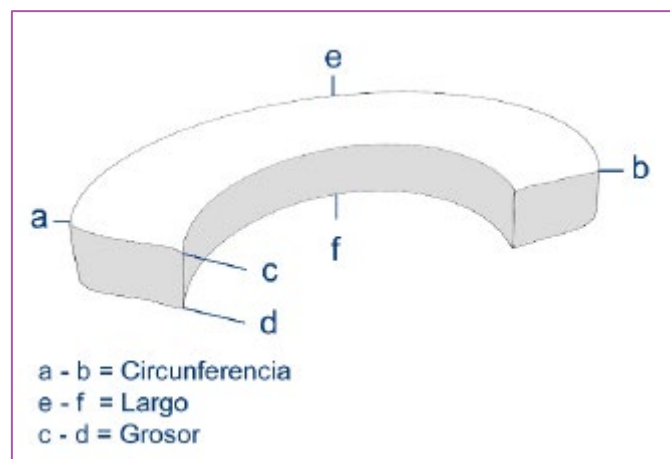


FIGURA 8. DIMENSIONES DE LA PIEZA

La impresión colposcópica requiere confirmación histológica para precisar un diagnóstico, la sensibilidad de la colposcopia para CIN 2+ es del 70 %, y varía según la cantidad de biopsias realizadas (68 % para una biopsia, 81 % para dos biopsias, 83 % al tomar tres biopsias). Es por eso que se recomienda realizar más de una biopsia, en lo posible lo más cerca de la UEC.

Es de suma importancia el estudio del canal endocervical con una ZT3 con colposcopia normal o con una lesión que penetra en el canal cervical, o ante la sospecha de lesiones glandulares. Las maneras de estudiar el conducto comprenden el cepillado endocervical (método más sensible), el legrado endocervical o enviar el cepillo en formol.

## **Histología e inmunohistoquímica**

El cuello uterino está compuesto por tres epitelios: un *epitelio escamoso estratificado* no queratinizado exocervical y una hilera de *epitelio cilíndrico mucíparo endocervical*, y un *epitelio metaplásico*, que corresponde a la ZT colposcópica; siendo sus células inmaduras un terreno propicio para la replicación viral y desarrollo de ambos tipos de lesiones.

La clasificación histológica que se utiliza actualmente en Argentina (Consenso 2015) y en el mundo, conserva el concepto binario de Bethesda 2001, que a pesar de haber sido creado para la citología, fue adoptado por la OMS en el 2014 en la clasificación de tumores y precursores del tracto genital femenino. Mantiene las recomendaciones del proyecto LAST 2012 (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) de adoptar un sistema dual, que permita mejorar la comunicación entre citólogos, patólogos, ginecólogos, proctólogos y dermatólogos. Esta manera de unificar las lesiones precursoras en L-SIL y H-SIL también mejora la reproducibilidad diagnóstica, la concordancia entre patólogos, elimina confusiones con respecto al manejo de lesiones *borderline* como el CIN 2 y permite establecer conductas terapéuticas precisas.

El consenso considera dentro de las lesiones escamosas del cuello uterino:

**Epitelios escamosos anómalos (EAND):** son alteraciones del epitelio pavimentoso que no llegan a configurar un cuadro de lesión intraepitelial. Se pueden deber a:

- Alteraciones en el contenido de glucógeno (hipo o aglucogenia)
- Alteraciones en la queratinización (hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperparaqueratosis, disqueratosis)
- Alteraciones en el espesor epitelial (acantosis, hiperplasia basal, atrofia)
- Alteraciones inflamatorias/reactivas (espongiosis, exocitosis leucocitaria, regeneración)

Si estas mismas alteraciones se observan en mucosa de la Zona de Transformación se denominan *epitelios metaplásicos anómalos*.

### **Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL):**

- **L-SIL:** incluye al condiloma (plano y acuminado) y al CIN 1 (displasia leve). Corresponde a una infección productiva por HPV, con riesgo bajo de progresión a carcinoma. Histológicamente se caracterizan por presentar koilocitosis, bi o multinucleación, disqueratosis, con o sin hiperplasia de la capa basal y figuras mitóticas. Es optativo, a criterio del patólogo, especificar entre paréntesis si se trata de un condiloma sin displasia o CIN 1. Con un criterio morfológico observamos que las alteraciones celulares se encuentran sólo en el tercio inferior del epitelio.
- **H-SIL:** dentro de estas lesiones se incluye al CIN 2 (displasia moderada) y al CIN 3 (displasia intensa/carcinoma *in situ*). Corresponde a lesión intraepitelial escamosa con riesgo significativo de desarrollar un carcinoma invasor si no se trata.

Histológicamente se caracterizan por presentar hiperplasia del estrato basal, pérdida de la polaridad celular, atipia citológica y figuras de mitosis atípicas. Con un criterio morfológico observamos que en el CIN 2 estas alteraciones se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio y el mismo conserva la maduración superficial y koilocitosis. En el CIN 3, las alteraciones comprenden todo el espesor epitelial y la koilocitosis es mínima o ausente. Es conveniente especificar entre paréntesis si se trata de un CIN 2 o de un CIN 3, debido a que esta separación puede implicar una conducta diferente.

El consenso avala las recomendaciones del LAST frente a un CIN 2 morfológico (H&E); utilización de técnicas de inmunohistoquímica con marcación con proteína p16. La entrada a la fase G1 en el ciclo celular normal se ve controlada en parte por p16ink4a, que mediante una retroalimentación negativa inhibe la actividad de la ciclinaD/cdk, previniendo la sobreexpresión de E2F (factor de transcripción). La positividad de p16 indica el bloqueo indirecto del oncogén pRb, considerándose ante una marcación positiva fuerte y difusa «en bloque» (H-SIL). Aporta un criterio biológico a la clasificación histológica de las lesiones, considerándose al CIN 2 p16+ dentro de las lesiones transformantes junto al CIN 3. Su significado clínico es la persistencia e integración viral al genoma de la célula huésped.

El uso de esta herramienta diagnóstica se recomienda para las siguientes situaciones:

- Diagnóstico diferencial entre una lesión precursora y una lesión simuladora de SIL (metaplasia inmadura, epitelios atróficos, cambios reactivos).

- Determinar si un CIN 2 se va a comportar como una lesión de bajo grado o una de alto grado según su resultado sea negativo o positivo respectivamente.
- En los casos en los que hay desacuerdo entre patólogos para el diagnóstico de CIN2.
- Cuadros histológicos menores de un CIN 1 en los que haya riesgo de perderse una lesión de alto grado, es decir aquellas que tienen una citología previa de H-SIL, ASC-H, ASC-US/HPV 16+ o ACG.

Por último dentro de las lesiones escamosas se describe al *carcinoma superficialmente invasor del cuello uterino* (SISCCA), definiéndose como una lesión invasora que no es visible macroscópicamente, debe tener una profundidad de invasión menor o igual a 3 mm, medida desde la membrana basal del punto de origen, con una extensión horizontal menor o igual a 7 mm, y que haya sido completamente extirpada (biopsia ampliada, resección con asa, conización). Su definición no incluye el número de focos, ni el compromiso linfovascular. En este punto debemos mencionar que esta definición ha sido reemplazada por la Estadificación del Cáncer de Cuello Uterino publicada por FIGO 2018, que equipara al SISCCA con el Estadio IA1, no teniendo en cuenta la extensión horizontal de la lesión, siendo esta la más difícil de determinar por el patólogo.

Dentro de las lesiones glandulares, se describen:

**Epitelios glandulares anómalos:** son alteraciones del epitelio glandular que no llegan a configurar un adenocarcinoma *in situ* pero que frecuentemente traen problemas diagnósticos. Comprenden las siguientes lesiones:

- Alteraciones en el contenido de mucina

- Cambios regenerativos y/o reparativos
- Cambios inflamatorios
- Metaplasias tubo-endometrioides
- Hiperplasias glandulares (hiperplasia microglandular, hiperplasia lobular, hiperplasia difusa laminar)
- Endometriosis
- Reacción Arias Stella
- *Tunnel clusters* (racimos de túneles)
- Restos mesonéfricos
- Endocervicosis

**Lesiones intraepiteliales glandulares - Adenocarcinoma *in situ* (AIS):** el AIS se considera actualmente el único precursor reconocido de los adenocarcinomas invasores. Histológicamente hay preservación de la arquitectura glandular normal, afecta todo o parte del epitelio y la profundidad de la lesión no va más allá de las criptas. Se observa transición abrupta entre el epitelio normal y el atípico. El patrón arquitectural intraglandular puede ser de tipo cribiforme, papilar, o con brotes. Hay pérdida o disminución de mucina intracitoplasmática. Aumento del tamaño nuclear, cromatina gruesa, nucléolo pequeño, único o múltiple. Aumento de la actividad mitótica con presencia de mitosis apicales (mitosis flotantes). Se reconocen cuerpos apoptóticos en 70 % de los casos. Los distintos tipos histológicos son similares a sus variantes invasoras (usual o endocervicoide/endometrioides/intestinal/smile/neuroendocrino con células de Paneth/seroso/células claras).

**Adenocarcinoma microinvasor:** la microinvasión es un término muy controvertido en patología glandular. La FIGO acepta los mismos parámetros que para las lesiones escamosas al definir los estadios



iniciales de la invasión. No obstante la literatura sugiere también consignar las medidas, dejando al criterio del clínico los procedimientos posteriores. Según la OMS los criterios de invasión temprana serían:

- Glándulas o nidos de células que infiltran francamente el estroma
- Glándulas atípicas más allá del terreno glandular normal
- Glándulas neoplásicas más complejas que en el AIS o con reacción desmoplásica perilesional
- Células sueltas con abundante citoplasma eosinófilo (de aspecto escamoso) que gotean en el estroma

Es importante aclarar que la medición de estas lesiones se realiza a partir de la membrana basal más próxima preservada.

### **Métodos de biología molecular**

En los últimos años los diversos tests de detección de HPV han sido incorporados a los diferentes programas de tamizaje tanto nacionales como internacionales. Los test de HPV que detectan presencia de ADN viral aprobados por la ANMAT en Argentina son la Captura de Híbridos de segunda generación (HC2®), y Cobas 4800®; tienen una alta sensibilidad pero son poco específicos, no son capaces de discriminar entre una infección transitoria y transformante, por eso al ser positivos necesitan de la especificidad de la citología para definir qué pacientes serán derivados a colposcopia.

HC2® consta de sondas de ARN correspondientes a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59 y 68. Al exponerse las sondas con la muestra cervical o vaginal de la paciente, se forman híbridos ADN viral-ARN sonda, que luego es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico. El revelado de los híbridos se realiza por la acción de un sustrato

quimioluminiscente. Es un método semicuantitativo, tomando como punto de corte 1.0 pg/ml, corresponde a 5.000 copias virales/por ensayo.

HC2® ha sido incorporado en el Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación) para el tamizaje de mujeres mayores de 30 años en el año 2011. La última actualización del año 2015 (FIGURA 9) recomienda tamizar de forma conjunta con test de HPV y citología, y solo leer las citologías de las mujeres en la que el test resulte positivo. Al ser negativo el test de HPV basándose en que el VPN del mismo es cercano al 100 % y que se mantiene elevado durante el tiempo, debe repetirse a los 5 años. Si el test es positivo, pero luego la citología resulta negativa recomiendan repetir el test a los 18 meses, justificándose en que el riesgo de detectar un CIN2+ en estas pacientes ronda entre 2,4 al 5 %, y durante el seguimiento suelen negativizar el test de HPV. Si a los 18 meses se obtienen los mismos resultados, se procederá a un nuevo control en los 18 meses posteriores, si en cambio negativiza el test, serán revaluadas en 5 años. En todos los casos si el test de HPV resulta positivo y en la citología los hallazgos son anormales (ASC-US+), la paciente será derivada a colposcopia, eventual biopsia de imágenes anormales. En las guías también recalcan la importancia del estudio del conducto endocervical en el caso de una citología con cambios mayores (ASC-H/HSIL) en una paciente con una ZT3 en la colposcopia. Para el caso de citologías ACG/AIS recomiendan el estudio del canal endocervical y la realización de una ecografía transvaginal para el estudio del endometrio.

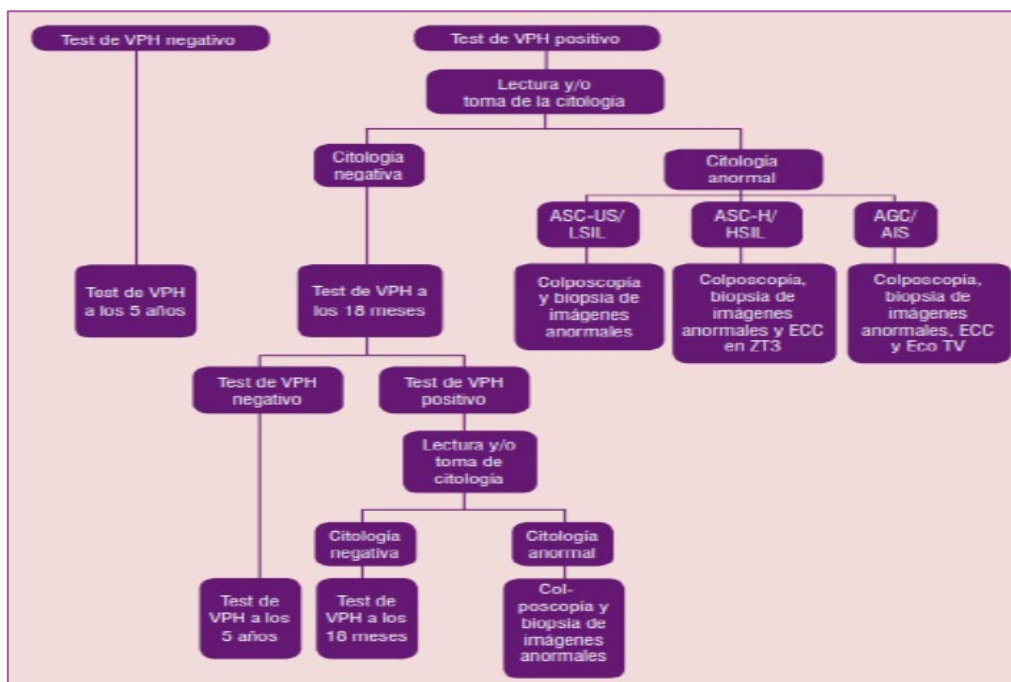


FIGURA 9. TAMIZAJE DE MUJERES DE 30 AÑOS Y MAS CON TEST DE HPV (GUÍAS PNPCC 2015)

El test de Cobas 4800® se basa en la amplificación de un fragmento del gen de L1 (codifica una proteína de la cápside del VPH) mediante una técnica de PCR en tiempo real.

El test de Cobas 4800® fue validado en el estudio ATHENA para la detección de 14 tipos de VPH de alto riesgo, e individualmente a los dos tipos más frecuentes (16 y 18). En este estudio se determinó que la sensibilidad para la detección de HSIL de Cobas 4800® es del 92 %, y al adicionar la citología se eleva a un 96,7 %. Tiene una sensibilidad analítica mayor que CH2®, ya que detecta presencia de HPV en la muestra de cinco copias virales. A su vez tiene un control interno, lo que disminuye los falsos negativos de la prueba.

Las indicaciones actuales del uso de test moleculares que detectan ADN del VPH (CH2® y Cobas 4800®) incluyen el triage para citologías ASCUS, el tamizaje primario, la genotipificación de los tipos 16 y 18 (solo con Cobas 4800®), resolución de discrepancias diagnósticas, y seguimiento de

pacientes con HSIL luego del tratamiento con el fin de predecir persistencia y recurrencia.

Dentro de los intentos por mejorar la baja especificidad de HC2®, ha sido en estudios que demuestran cómo el uso de p16/Ki-67 (Kit CINtec® PLUS Cytology) en la citología tienen una sensibilidad y especificidad más alta que este test para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado (S 93 % vs 85 % - E 76 % vs 14 %). Ki-67 es una proteína nuclear presente en las células solo en fase replicativa, sugiriendo su positividad un funcionamiento anormal del ciclo celular. La detección con la técnica de p16 con Ki-67 en simultáneo en una única célula del extendido citológico es indicador de la presencia de una infección transformante, con la que se logró disminuir la variabilidad interobservador para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado. A su vez, se ha demostrado una reducción mayor en la cantidad de mujeres que requirieron ser derivadas a colposcopia con el uso de p16-ki67 en citología al compararse con HC2®. Esto se explica porque en las mujeres jóvenes hay una mayor cantidad de infecciones virales transitorias por cepas de alto riesgo, en donde el virus se encuentra en su estado episomal, sin desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado, que si son detectadas por los métodos moleculares, sin embargo no tendrían implicancia clínica. El uso actual de la tinción dual con p16/ki-67 es como triage en los extendidos citológicos con resultado de ASC-US y L-SIL con moderada discariosis para definir la presencia de lesiones de alto grado, así como en las pacientes HPV positivas con citología negativa.

## Algoritmos de manejo de lesiones intraepiteliales de bajo grado de cuello uterino

El diagnóstico de L-SIL es muy frecuente en la práctica cotidiana del ginecólogo, aunque la mayoría son causados por virus de alto riesgo, gran parte de ellos son autolimitados, y un 90 % se habrán hecho el *clearence* viral luego de dos años. Considerándose al L-SIL como una infección productiva, con el virus en su estado episomal. Es por eso que la conducta general las lesiones cervicales de bajo grado es el seguimiento.

Veremos a continuación las recomendaciones de las diferentes guías vigentes: las Guías de Manejo 2015 Citología Anormal y Lesiones Intraepiteliales Cervicales (SAPTGLyC-SOGIBA) recomiendan iniciar el tamizaje a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales (excepto que la paciente presente factores de riesgo que ameriten adelantar el inicio). Los intervalos de tamizaje recomendados son: hasta los 29 años incluso con citología anual y luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada 3 años. A partir de los 30 años luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, podrá continuar con citología cada 3 años hasta los 69 años. Si se dispone de test de HPV, el mismo puede usarse combinado con la citología cada 5 años o solo cada 3 años.

Las diferentes modalidades de tamizaje propuestas son: sólo citología (**FIGURA 10**): en este caso ante una citología con cambios menores (ASCUSLSIL), se recomienda derivar a la paciente a colposcopia. Esto se fundamenta en el estudio ALTS, en donde se detectó una prevalencia de CIN 2+ del 12 al 17 % en la colposcopia luego de un L-SIL citológico. Si la ZT es tipo 1 o 2 sin imagen colposcópica o grado 1, se podrá hacer un control cito-colposcópico semestral. Luego de dos controles negativos la paciente

vuelve al control habitual. Si la ZT es tipo 3 sin imagen anormal colposcópica es muy importante estudiar el conducto endocervical. En todos los casos si se observa una imagen grado 2 se deberá realizar una biopsia dirigida. Ante una citología ASCUS con colposcopia negativa en una paciente de 30 años o más si se encuentra disponible se puede realizar un test de HPV. Una de las principales conclusiones del estudio ALTS fue que en las pacientes mayores de 29 años con citología ASCUS y un test de HPV positivo tiene sensibilidad del 94 % para CIN 3, debiendo ser derivadas a colposcopia, la situación contraria ocurre si el resultado del test sea negativo, permitiendo solo realizar un seguimiento a estas pacientes.

En las pacientes postmenopáusicas siempre que se obtenga una citología anormal sin imagen colposcópica, se debe mejorar el trofismo con estrógeno-terapia local y reevaluar la colposcopia.

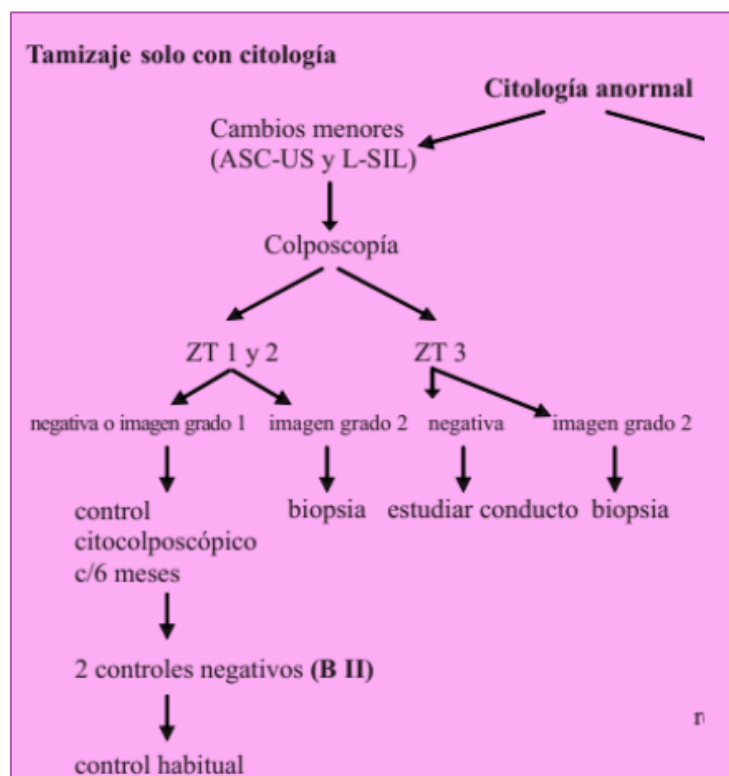


FIGURA 10. MANEJO DE CITOLOGÍA CON CAMBIOS MENORES (GUÍAS SAPTGIYC-SOIGIBA 2015)

Citología y evaluación colposcópica (cuello, vagina, vulva, perineo y periano) en el mismo momento (modalidad no validada clínicamente): ante una citología positiva con colposcopia negativa los algoritmos se equiparan a los de solo citología. Si la citología es negativa pero observo una imagen grado 1 en la colposcopia la paciente puede continuar en control anual, si hay una imagen grado 2 o sospecha de invasión se deben biopsiar.

El test de HPV y co-test son las otras dos modalidades de tamizaje; ya han sido explicadas por el PNPCC 2015 donde se han extendido los intervalos para el test de HPV por su alto VPN.

En el caso de realizarse el diagnóstico histológico de L-SIL (CVP-CIN 1) se realizará un seguimiento cito-colposcópico semestral por dos años. Excepto en las siguientes situaciones, que se deberá realizar tratamiento:

- Falta de adherencia al seguimiento.
- Tabaquismo: además del daño directo de la nicotina en el ADN de las células, produce alteraciones en el funcionamiento tanto de la inmunidad innata como adquirida: disminuye IL1B-IL6-TNFA, aumenta IL1RA-IL10, aumenta linfocitos T reguladores, disminuye las células NK y linfocitos TH1.
- Compromiso inmunológico: trasplantadas, HIV positivas, corticoterapia crónica: el principal control de la infección por el virus del HPV está dado por la respuesta de los linfocitos T CD4+ (linfocitos T helper 1), que conduce al aumento del *clearance* viral. La falla en el desarrollo de una respuesta mediada por células T resulta en una infección persistente, y aumenta la probabilidad de evolucionar a una lesión de alto grado, y luego al cáncer.
- Antecedentes de tratamientos de H-SIL en el tracto genital inferior.

Además de las situaciones ya mencionadas en las guías, debemos considerar:

- La discordancia cito-colpo-histológica: el CVA puede considerarse una causa de ella (se encuentra en hallazgos varios en la clasificación de la IFCCP). Otro motivo para tratar al condiloma acuminado es su alta tasa de infectividad, y que puede coexistir en la base de la lesión con H-SIL). Otra causa es una lesión colposcópica grado 2 con una citología cambio menor, o pacientes con CIN 1, teniendo una citología previa ASC-H, ACG, H-SIL.
- Lesiones muy extensas, en cuatro cuadrantes pueden coexistir con una lesión de alto grado hasta en un 10 % de los casos.
- El agravamiento de la lesión durante el seguimiento.
- Persistencia de la lesión a los 2 años.
- Tener en cuenta la edad de las paciente, por la alta tasa de regresión en pacientes jóvenes. En las pacientes menores de 25 años el *clearance* de la infección por HPV es muy alto, en el estudio ALTS observaron que de 187 mujeres de entre 18-22 años con LSIL el 61 % regresaron en el primer año y el 91 % al tercer año.

Desde la División Ginecología del Hospital de Clínicas «José de San Martín», según la evidencia publicada internacionalmente, recomendamos en pacientes con diagnóstico de LSIL (FIGURA 11): mayores de 25 años, inmunosuprimidas, con factores de riesgo, falta de adherencia al seguimiento o persistencia de la lesión por 2 años realizar un tratamiento destructivo local (TDL). En pacientes con discordancia cito-colpo-histológica o sospecha de mayor lesión se deberá realizar un procedimiento diagnóstico escisional (PDE) especialmente en aquellas



pacientes con ZT3 o conducto positivo para HSIL (el conducto positivo para L-SIL no cambia la conducta si todo concuerda).

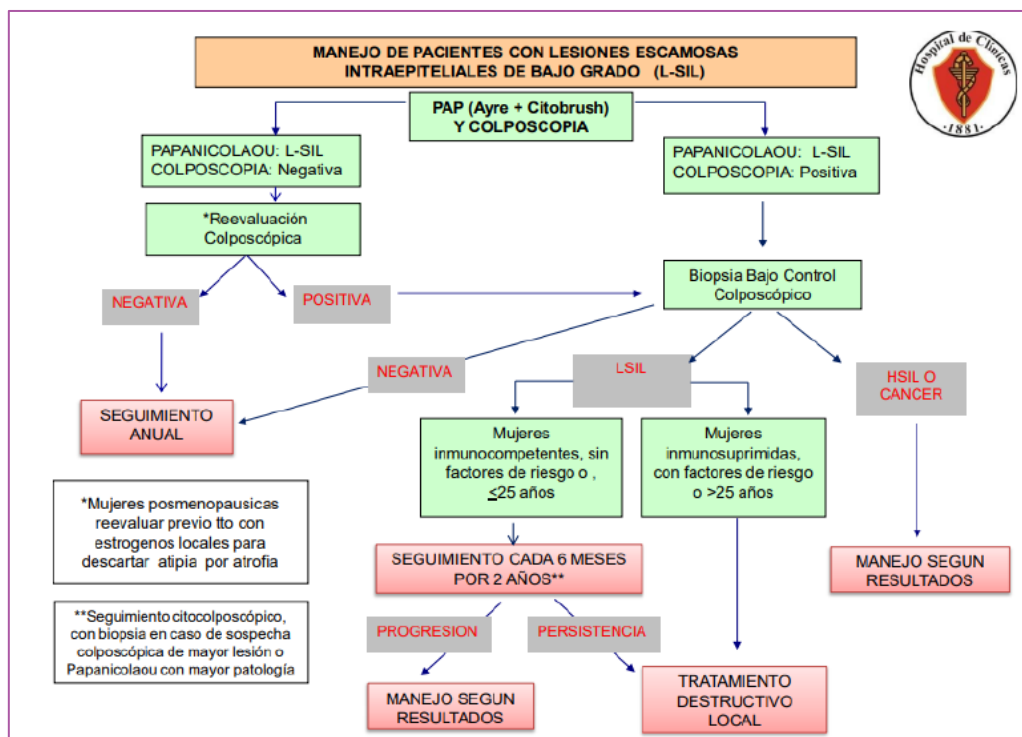


FIGURA 11. ALGORITMOS DE MANEJO DE L-SIL. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

## Algoritmos de manejo de lesiones intraepiteliales de alto grado de cuello uterino

El 84,9 % del HSIL citológico corresponden a un CIN 2+ histológico, y un 2 % a una lesión invasora. Las células escamosas atípicas (ASC) tienen un 0,1 al 0,2 % de chance de corresponder histológicamente a un cáncer invasor (7-12 % ASC-US, 26-68 % ASC-H). Los datos obtenidos del estudio ALTS las citologías ASC-US el 5 al 17 % se asocia a CIN 2+ en la biopsia, y un 24 al 94 % en una citología ASC-H, aumentando aún más el riesgo si la paciente tiene un test de HPV positivo. Con esta evidencia no podemos

subestimar a las células escamosas atípicas, clasificando al ASC-H como un cambio citológico mayor. Las mujeres mayores de 30 años con citología HSIL y test de HPV positivo presentan un riesgo del 7 % de cáncer en 5 años, sin embargo se debe recalcar que ante un diagnóstico de HSIL no es indicación de solicitar un test de HPV, ya que está comprobado que el mismo será positivo en un 90 % de los casos y su resultado no modifica la conducta terapéutica

Las Guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 ante un citología con cambios mayores (ASCH, HSIL), al igual que las guías internacionales recomiendan realizar una colposcopia. Independientemente del tipo de ZT de la paciente, si se observa una imagen anormal se deberá tomar una biopsia o realizar un mapeo biópsico en el caso de lesiones extensas y diferentes gradientes de sospecha. Si la colposcopia es adecuada pero negativa, se deberá estudiar el conducto endocervical. Si el conducto es negativo, es pertinente revisar la citología, en caso de mantenerse este resultado realizar una biopsia ampliada (PDE). Tener en cuenta, en las pacientes postmenopáusicas, ante una citología HSIL, sin hallazgos colposcópicos y canal endocervical negativo, la estrógeno-terapia, y nueva evaluación (**FIGURA 12**).

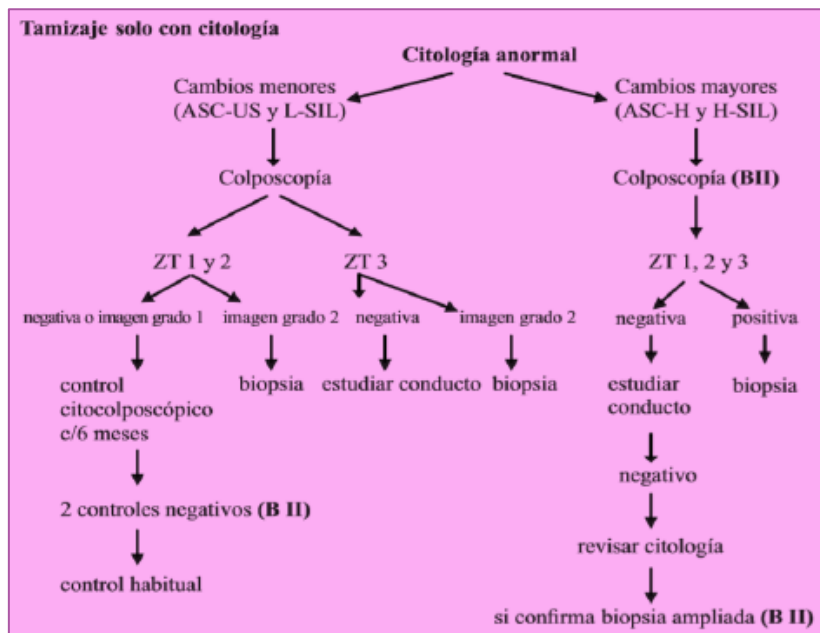


FIGURA 12. MANEJO DE CITOLOGÍA CAMBIOS MAYORES (GUÍAS SAPTGIYC-SOGIBA 2015)

Nuestras recomendaciones en el Hospital de Clínicas son las siguientes (FIGURA 13, 14 y 15):

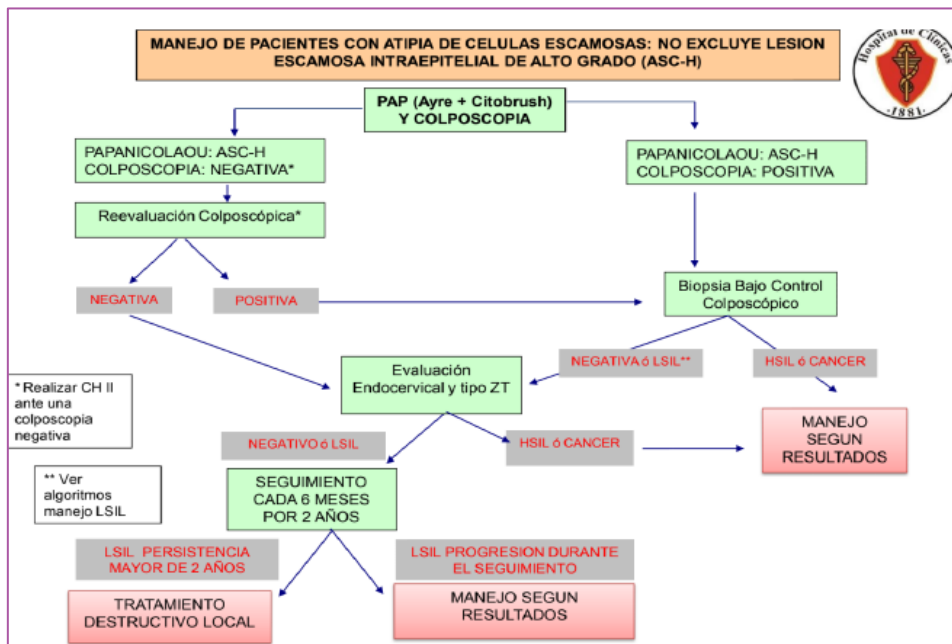


FIGURA 13. ALGORITMOS MANEJO DE ASC-H. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

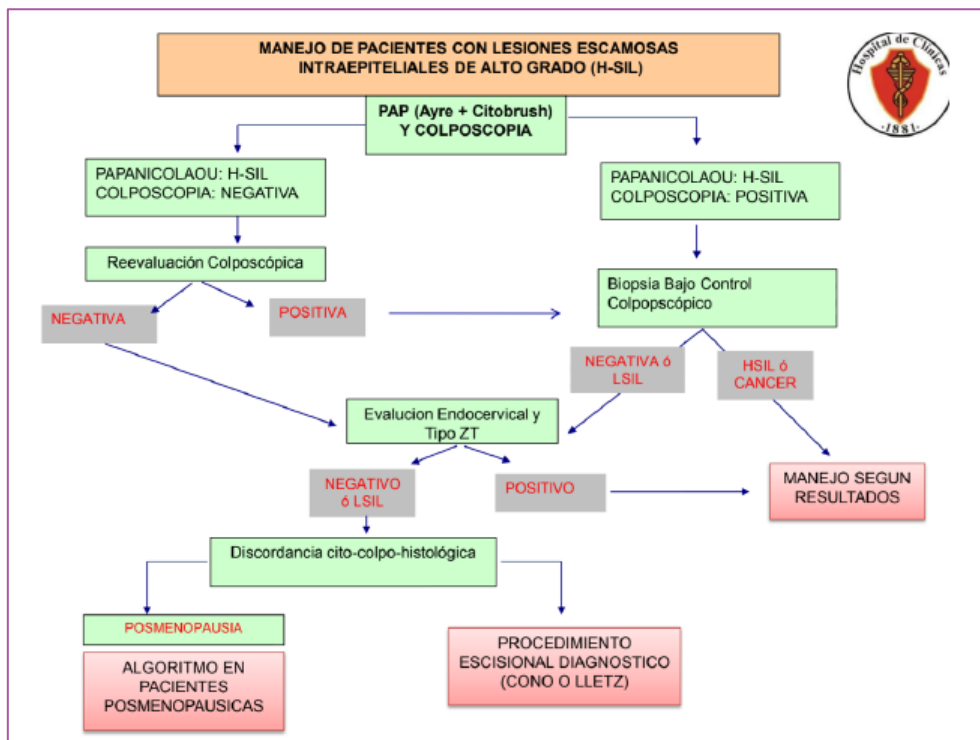


FIGURA 14. ALGORITMOS MANEJO H-SIL. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

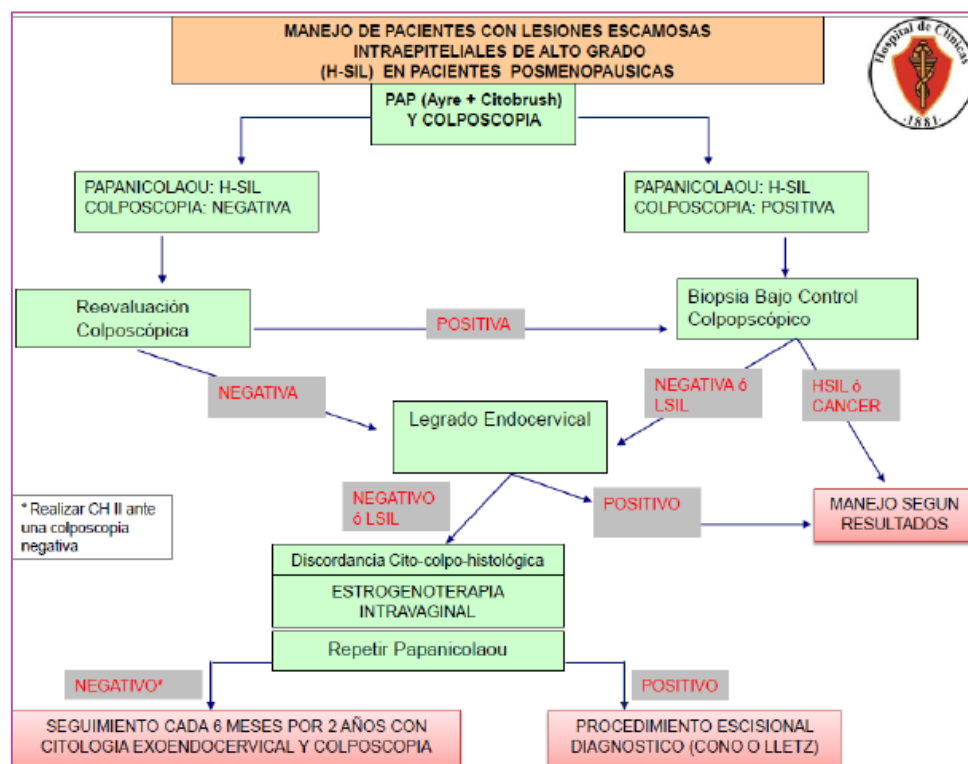


FIGURA 15. ALGORITMOS DE MANEJO H-SIL EN POSTMENOPÁUSICAS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Ya hemos visto que el CIN 2 es poco reproducible (según estudio ALTS: 43 % igual lesión, 27 % mayor lesión y 29 % menor lesión), es por eso que siempre que esté disponible p16 valerse del resultado positivo para realizar tratamiento. Para el manejo del CIN 2 las guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 dan las opciones según la disponibilidad o no de p16+ (TABLA II).

MANEJO DE CIN2			
CON POSIBILIDAD p16	Negativa		Control
	Positiva	Menor de 25 años	Control citocolposcópico cada 6 meses por 2 años en ZT1-2 y posibilidad de seguimiento
			ZT3 o sin posibilidad de seguimiento realizar tratamiento escisional
		Mayor de 25 años	Tratamiento escisional
	SIN POSIBILIDAD p16		Menor de 25 años
			ZT3 o sin posibilidad de seguimiento realizar tratamiento escisional
		Mayor de 25 años	Tratamiento escisional

TABLA II. MANEJO DE CIN2 (GUÍAS SAPTGlyC-SOGIBA 2015)

Para el caso de CIN 3 las diferentes guías coinciden en que se debe realizar tratamiento escisional de acuerdo a la ZT, tal como lo recomienda la IFCPC.

Por último, nos debemos referir al SISCCA (FIGURA 16), tradicionalmente el diagnóstico debía realizarse por una pieza de una conización quirúrgica, actualmente la última estadificación de cáncer de cuello uterino (FIGO 2018) admite que el diagnóstico se realice en una pieza quirúrgica de un LEEP, siempre y cuando incluya la totalidad de la lesión. Los márgenes de la pieza quirúrgica del cono o LEEP deben ser negativos. En el caso de ser positivos deben ser considerados IB1. La invasión linfo vascular (ILV) no altera el estadio FIGO, pero es un factor a considerar en las decisiones terapéuticas.

*En las pacientes con deseo de fertilidad:* en el caso de ILV negativa el tratamiento será suficiente con una pieza de cono o LEEP con márgenes negativos. Si la ILV es positiva se deberá realizar una conización asociada a linfadenectomía pelviana o traquelectomía radical (incluye linfadenectomía pelviana).

*En las pacientes con paridad cumplida:* si la ILV es negativa el tratamiento será una histerectomía extrafascial, y si la ILV es positiva una histerectomía radical modificada con linfadenectomía pelviana.

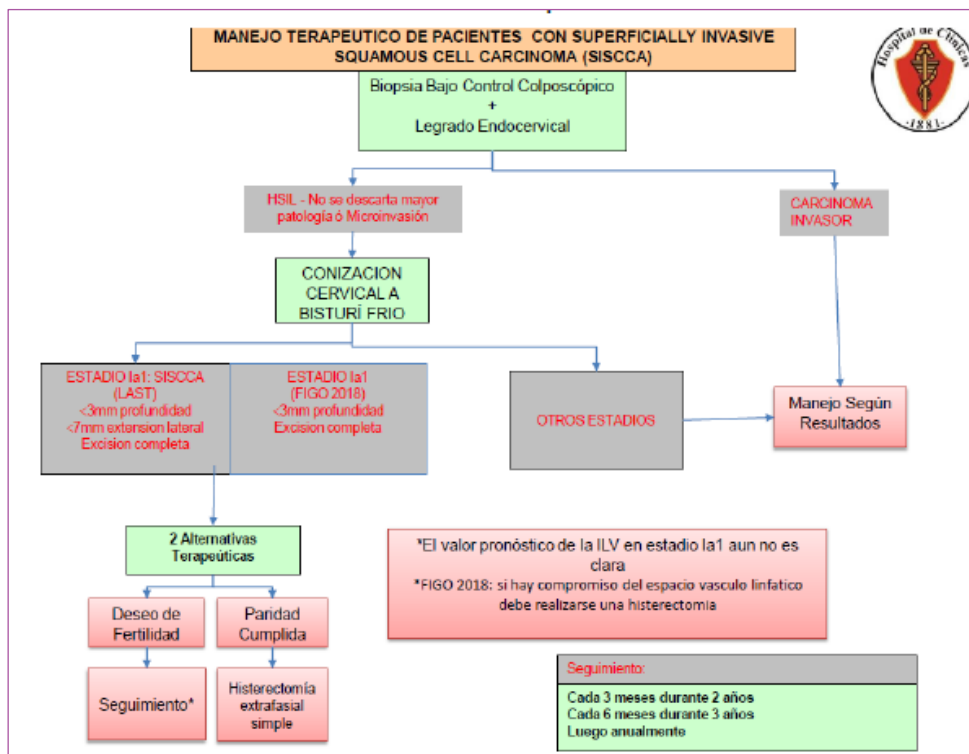


FIGURA 16. ALGORITMOS MANEJO SISCCA. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

## Algoritmos de manejo de lesiones glandulares del cuello uterino

La incidencia de lesiones glandulares del cuello uterino es de 1,25/100.000 mujeres años, con un incremento de 6 veces entre los 70 y 90 años. Esto se debe en parte a la incorporación de la toma endocervical sistemática, ya que la colposcopia no presenta patrones característicos. Además la presentación parcheada «*skip lesions*» es una característica del AIS, que nos dificulta ubicar el límite de la lesión. El 46-72 % de las lesiones glandulares coexisten con una lesión escamosa, y el diagnóstico se realiza en la pieza de escisión del HSIL cervical. La atipia de células glandulares (ACG-NOS) tiene un riesgo de CIN 2-3-AIS histológico del 9-38 % y la atipia de células glandulares «favorece neoplasia» en un 27 al

96 % se asocian a CIN 2-3-AIS histológico. La citología AIS se asocia en un 48 al 69 % a la histología AIS, y en un 38 % a un adenocarcinoma invasor.

En las guías SAPTGlyC-SOGIBA 2015 (FIGURA 17) ante una citología ACG se debe realizar una colposcopia. Si se observa una imagen sospechosa se debe biopsiarla y estudiar el conducto cervical. Si la colposcopia es normal, se deberá estudiar el conducto.

Si es positivo para AIS se completará el diagnóstico con una conización cervical. Si en cambio, el estudio del conducto es negativo tendremos en cuenta la edad de la paciente. En las pacientes menores de 35 años podremos realizar un control cito-colposcópico semestral por 2 años y en las mayores de 35 años estudio del endometrio con ecografía transvaginal y biopsia.

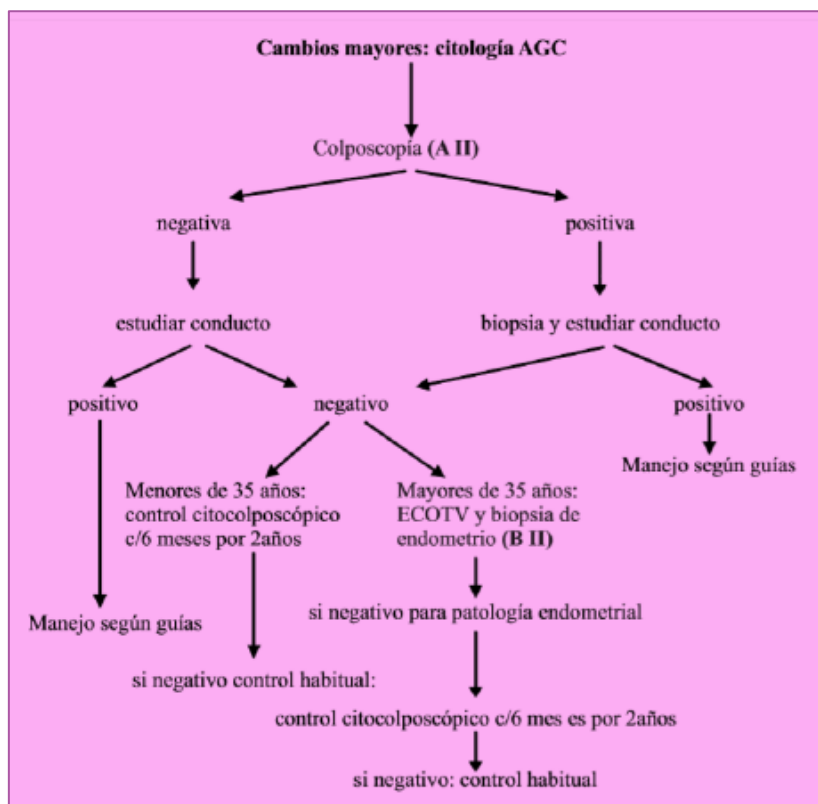


FIGURA 17. MANEJO CITOLOGÍA ACG (GUÍAS SAPTGlyC-SOGIBA 2015)



En nuestras guías, remarcamos la necesidad de diferenciar además el manejo de la citología ACG-NOS y la ACG favorecedor neoplasia (FIGURA 18 y 19).

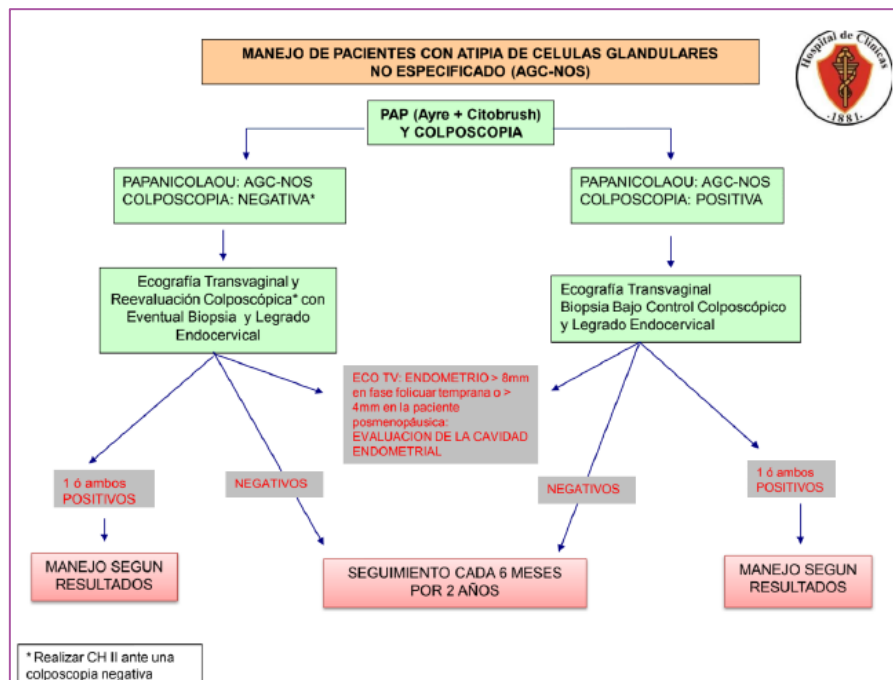


FIGURA 18. MANEJO DE ACG-NOS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

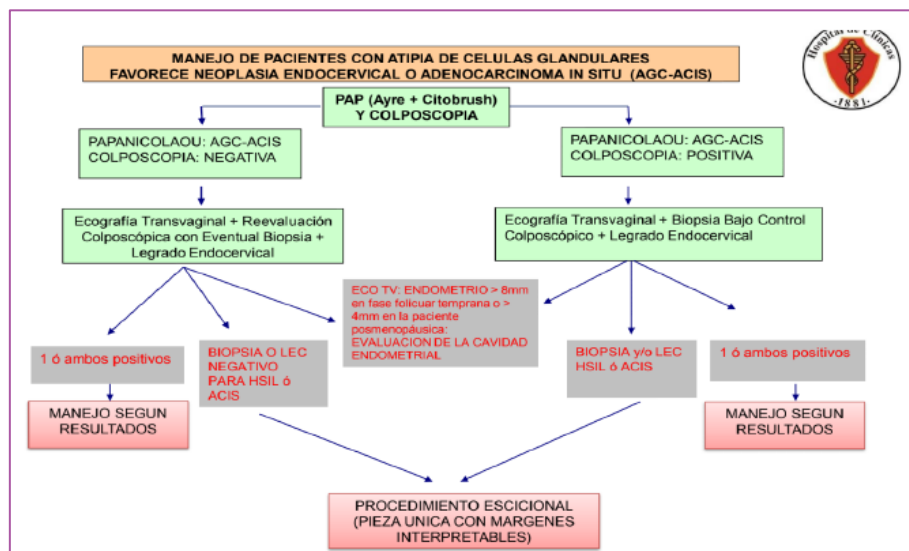


FIGURA 19. MANEJO DE ACG FAVORECE NEOPLASIA-ACIS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

Ante el diagnóstico histológico de AIS el tratamiento de elección es la histerectomía total simple, si la paciente tiene deseos de fertilidad se optará por una conización cervical con márgenes libres (FIGURA 20).

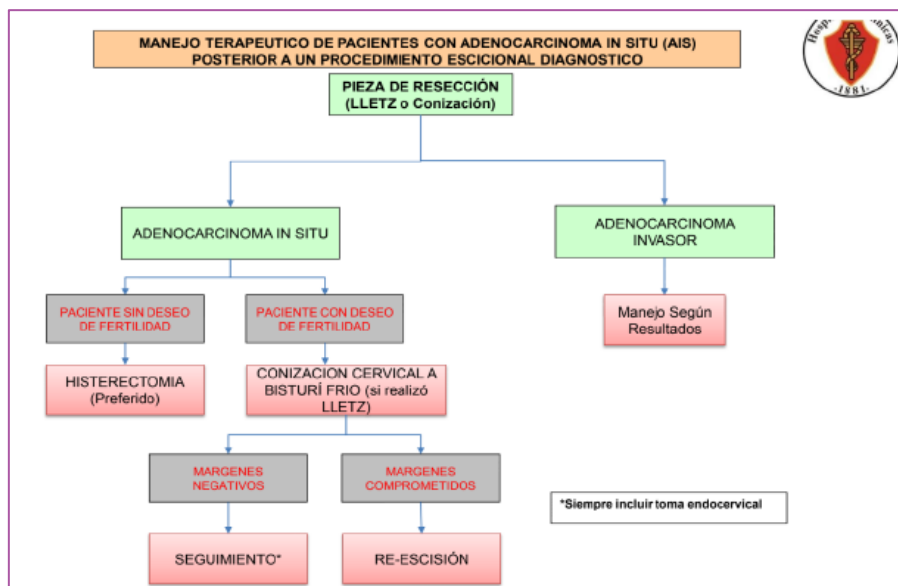


FIGURA 20. MANEJO TERAPÉUTICO AIS. PROGRAMA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICA Y VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR. HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN» (UBA)

## Tratamiento de lesiones intraepiteliales de bajo grado. Tratamientos destructivos locales (TDL)

Los TDL son posibles de realizar cuando se visualiza toda la lesión, existe una correlación cito-colpo-histológica, el canal endocervical se encuentra indemne, y la paciente tiene una adecuada posibilidad de seguimiento.

Como ventaja son tratamientos ambulatorios, con pocas complicaciones y preservan la fertilidad. Sin embargo, al no tener un control histológico posterior requieren una adecuada evaluación preterapéutica. Dentro de los TDL podemos encontrar: los métodos químicos y los físicos, dentro de este

último grupo destacamos la criocirugía, la radiofrecuencia y la vaporización láser.

## **Métodos químicos**

Los métodos químicos son ambulatorios, de fácil aplicación, no requieren anestesia, algunos pueden ser aplicados por el paciente, suelen tener buena tolerancia. Sin embargo, actualmente tienen un uso desmedido, dentro de los problemas que se generan podemos ver que es que es más difícil el control del daño del tejido sano y no todos tienen una evidencia científica robusta. Existen varios (podofilina, podofilotoxina, ácido tricloroacético, 5fluoracilo, interferón, imiquimod). En el cuello del útero sólo recomendamos el ácido tricloroacético en concentraciones que varían del 70 al 90 %, en caso de no disponer de radiofrecuencia. Se aplica sobre la lesión 1 a 2 minutos, una vez por semana, hasta la desaparición de las lesiones o un máximo de cuatro a cinco semanas. Está aprobado para su uso en el embarazo.

La podofilina, podofilotoxina e imiquimod se encuentran contraindicados en el cuello uterino; el fluoruracilo y el interferon no se recomiendan por su alto costo y excesivos eventos adversos.

## **Métodos físicos**

### **Criocirugía**

La criocirugía puede ser utilizada en cuellos uterinos para el tratamiento de condilomas acuminados, ectopias sintomáticas y lesiones intraepiteliales. Es una técnica de bajo costo, de fácil y rápida aplicación. Además permite la conservación anatómica y funcional.

Se utiliza nitrógeno líquido (-180 grados centígrados) u óxido nitroso (-85 grados centígrados) que lleva a la cristalización del agua intracelular, que produce la ruptura de membranas y correspondiente deshidratación celular, a continuación hay trombosis de la microcirculación generando isquemia de los tejidos, finalizando en necrosis por coagulación.

Para que la técnica sea óptima se recomienda realizar una congelación rápida y una descongelación lenta. La descongelación lenta es importante ya que permite la recristalización en el segundo ciclo que se realiza luego de 20 minutos de la descongelación.

En el segundo ciclo el tejido se congela más rápidamente, y se descongela más lentamente, permitiendo una restitución del tejido sano.

### **Radiofrecuencia**

La radiofrecuencia se basa en una corriente de energía con ondas de bajo voltaje (1-9 volts) y alta frecuencia (350-500 mHz). Funciona con un circuito cerrado conformado con un generador electroquirúrgico que emite la corriente de radiofrecuencia hacia un electrodo activo o positivo (asa). El cuerpo humano resulta un buen conductor por su gran contenido de agua. En contacto con el paciente se debe colocar una almohadilla de retorno hacia el generador, con función de electrodo pasivo (plancha) para cerrar el circuito eléctrico.

Los generadores de radiofrecuencia se caracterizan por utilizar corte y coagulación en simultáneo, esta mezcla se denomina *blend*, su efecto genera corte o vaporización del tejido y coagulación con moderado daño térmico. Para el caso de los tratamientos destructivos locales (procedimiento de electrofulguración o PEF) el equipo se utiliza en modo *blend*, con un electrodo esférico de 5 mm de diámetro, realizando de esta manera una vaporización del tejido.

La activación de la unidad se realiza mediante un mango o pedalera. El equipo debe contar con extractor de humo ya que la columna de partículas atmosféricas generadas por la radiofrecuencia son tóxicas, así como también se produce vapor en el campo quirúrgico impidiendo que el operador tenga una buena visualización. El instrumental a utilizar como los espéculos o valvas debe estar recubierto con material epoxi para evitar quemaduras en la paciente.

La potencia que se coloca en el equipo debe ser directamente proporcional a la superficie del asa, en este caso 50 watts. La profundidad debe ser de 5 mm.

Previo a la realización de un procedimiento de radiofrecuencia (TDL o PDE) se debe solicitar a la paciente un coagulograma y serologías, tratar infecciones del tracto genital inferior si las hubiera. Es conveniente citar a la paciente post menstruación inmediato para facilitar el control post quirúrgico. Es de suma importancia el acto del consentimiento informado entre el médico y el paciente.

El PEF tiene la ventaja de que se puede realizar de manera ambulatoria con anestesia local. Se infiltra 1 ml de lidocaína con epinefrina por cuadrante, con una aguja de Potoki y una jeringa de Carpule que mide 20 cm. Es un procedimiento rápido y de bajo costo. Se recomienda realizar bajo visión colposcópica. Las complicaciones son poco frecuentes.

Luego de realizarse el procedimiento se deben evitar las especuloscopías tempranas, para no generar la caída de la escara y la consecuente hemorragia. Se desaconseja a las pacientes mantener relaciones sexuales por los siguientes 30 días, momento en el cual se debe citar a la paciente para controlar la cicatrización cervical.

## **Láser (*Light amplification by stimulated emission of radiation*)**

La vaporización con láser CO<sub>2</sub> es una fuente artificial de luz infrarroja, donde los fotones emitidos son monocromáticos, unidireccionales y todos poseen la misma cantidad de energía (longitud de onda 10<sup>6</sup> micrones). La energía absorbida como calor por las células, con una temperatura de entre 55 y 100 grados centígrados ocurre una necrosis de coagulación y obliteración vascular. Al alejarse entre los 40 y 55 grados hay una deshidratación periférica (favorece la cicatrización posterior).

Las ventajas del láser son la alta precisión, el escaso daño del tejido sano con conservación anatómica y funcional, la excelente cicatrización, y un bajo número de complicaciones. Se puede realizar de manera ambulatoria con anestesia local. Como desventaja son equipos muy costosos, que requieren un alto entrenamiento del operador. Al usarse en modo vaporización no se obtiene pieza histológica.

Se puede utilizar como TDL del cuello del útero para L-SIL cervical persistente, siendo particularmente útil si la lesión cervical se asocia a lesiones vaginales (VAIN).

## **Tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado. Tratamientos escisionales**

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), es escisional, la profundidad de la misma dependerá del compromiso endocervical, que puede evaluarse según la IFCPC 2011 (tipo de ZT), o mediante estudio cito-histológico mediante toma de material con cepillado y legrado endocervical. Podremos realizarla con bisturí frío, radiofrecuencia o láser. La anestesia puede ser local, raquídea o general, según el tamaño de la escisión.

## LLETZ-NETZ (Radiofrecuencia)

Las ventajas de la radiofrecuencia son la baja tasa de complicaciones (hemorragias, estenosis, lesión vaginal, incompetencia ístmico-cervical) obteniéndose una pieza aceptable como tratamiento en la mayoría de los casos con mínimo daño térmico para su correcta evaluación. Las escisiones con radiofrecuencia se realizan con la técnica LEEP (por sus siglas en inglés, *Loop Electrosurgical Excision Procedure*); cuando esta técnica se utiliza para tratar las lesiones intraepiteliales de alto grado, debe escindirse toda la ZT en la cual se encuentra la lesión, llamándose a la misma LLETZ (por sus siglas en inglés, *Large Loop Excision of the Transformation Zone*), siempre debe realizarse bajo visión colposcópica.

Para obtener una pieza quirúrgica, debe utilizarse el equipo en modo *blend*, e ir variando la potencia según el tamaño del asa a utilizar (la potencia habitual varía entre 35 y 45 watts).

Existen diferentes tipos de asas: están compuestas por un filamento de tungsteno de 0,2 mm que posee una alta capacidad de transmitir energía, sin sufrir transformaciones. Son reutilizables, siempre y cuando no se doble la barra aislante. Pueden ser semicirculares, cuadradas, triangulares o microaguja y tener distintos tamaños, las más utilizadas son las asas semicirculares de 2 cm de diámetro y 0,8 cm de profundidad y de 1 cm de diámetro por 0,5 cm de profundidad; el asa cuadrada de 1 cm de extensión lateral x 1 cm de profundidad y la microaguja.

El asa que seleccionemos para cada procedimiento, dependerá en primera instancia del tipo de escisión que debemos realizar, según la IFCPC 2011 (escisión tipo 1, 2 y 3).

Otros factores a considerar son el tamaño cervical (nulíparas, multíparas), tamaño de la lesión (número de cuadrantes, porcentajes de

cuello comprometido) y el estado del conducto endocervical. Lo ideal es obtener con un solo movimiento constante (habitualmente de hora 9 a hora 3) una sola pieza, para ser enviada en formol, y reparada al patólogo. En caso de que el tamaño de la lesión no permita una sola pieza, se hará una retoma (FIGURA 21 y 22). Es importante al finalizar la resección utilizar un asa con forma de bola (3 o 5 mm) para electrofulgurar el lecho quirúrgico y ZT periférica, este procedimiento evita la retracción de la nueva unión escamo columnar, lo que me permitirá seguir visualizándola en los controles colposcópicos posteriores.

Para realizar un electrocono pueden o no realizarse ligaduras de las arterias cervicovaginales. Se puede realizar con la microaguja (NETZ, por sus siglas en inglés, *Needle Excision of the Transformation Zone*) o con las asas triangulares (Foccacia, dos triángulos o Elizalde, un triángulo), tienen un tubo endocervical, que debe apoyarse en el orificio cervical externo, para ingresar al conducto accionando la corriente eléctrica, y un limitador de profundidad que hace tope una vez que se llega al orificio cervical interno (previo se regula profundidad acorde cervicometría). Luego se realiza un giro de 180 grados en el caso de Foccacia, o 360 grados en el caso de Elizalde. Las ventajas de los conos con asa triangular es que son rápidos, no son operador dependiente y se obtienen piezas de buena calidad.

Como desventaja, al ingresar al canal accionado el generador de radiofrecuencia se produce daño térmico del canal y no son útiles para cuellos con desgarros. El cono con microaguja, en cambio, es operador-dependiente, se debe realizar el tallado artesanal de la pieza, siendo útil en todo tipo de cuellos y lesiones (FIGURA 23).

Las indicaciones pre y post quirúrgicas del LLETZ y NETZ no difieren con el PEF.



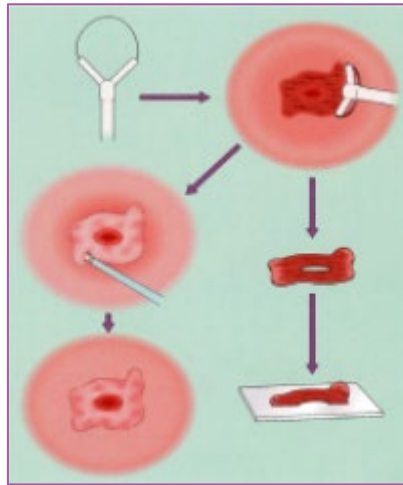


FIGURA 21. ESCISIÓN TIPO 1

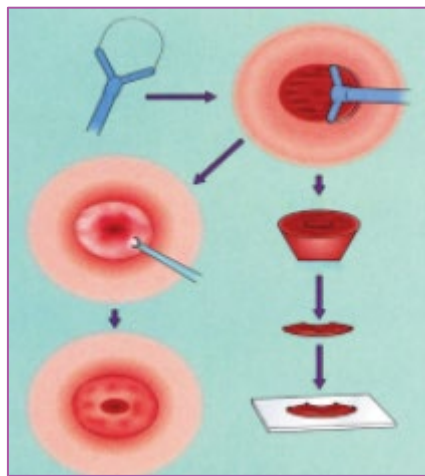


FIGURA 22. ESCISIÓN TIPO 2

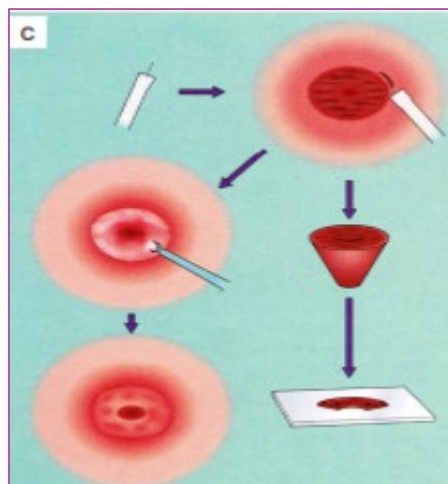


FIGURA 23. ESCISIÓN TIPO 3 CON MICROAGUJA

TOMADAS DE PRENDIVILLE W, TATTI S Y COLS. COLPOSCOPY, MANAGEMENT OPTIONS. ED. SAUNDERS

## Láser

El láser en modo continuo puede ser utilizado con fines escisionales.

### Conización cervical quirúrgica

Aunque la radiofrecuencia produjo que disminuyera la necesidad de indicar conizaciones quirúrgicas aún conserva sus indicaciones precisas: ZT3, patología glandular, sospecha de invasión. Debe ser realizado en un quirófano adecuadamente equipado con anestesia general o raquídea.

La técnica se mantiene a lo largo del tiempo: ligaduras paracervicales, traccionar el miocervix con pinzas erinas en H6 y 12, tallar el cono con una hoja de bisturí número 11 previa colocación de bujía en conducto. Se encuentran contraindicados los puntos de Stumdorff para no invertir el epitelio que se debería controlar para pesquisar persistencias y recidivas.

Las complicaciones pueden ser la hemorragia (7-10 %), lesiones vesicales y rectales, perforación uterina, estenosis cervical, hematometra, dolor pelviano, siendo las complicaciones obstétricas las más significativas. Al realizar una conización existe mayor probabilidad de lesionar el orificio cervical interno generando fallas en el mecanismo de sostén (incompetencia ístmico cervical), la cicatrización posterior al procedimiento afecta la calidad de las fibras de colágeno (disminuye la resistencia a la tracción), y se generan cambios en la microflora cérvico-vaginal por disminución de la secreción mucípara de las células del epitelio endocervical. En un meta-análisis publicado en el año 2006 se observó que a mayor profundidad del cono, mayor riesgo de parto pretérmino (profundidad igual o mayor a 10 mm RR 2,61).

## Seguimiento post-tratamiento

Las pacientes que fueron tratadas por SIL cervical luego de constatarse la cicatrización cervical, son seguidas con citología y colposcopia cada 6 meses por 2 años para continuar luego con el contro habitual. Actualmente se utiliza el test de cura, que consiste en la realización de un test de HPV entre los 6 y 12 meses post tratamiento. La recidiva de L-SIL no implica la necesidad de retratamiento, deberán nuevamente ser analizadas las circunstancias particulares de cada paciente. En cuanto a las pacientes tratadas por HSIL, el índice de persistencia o recurrencia por la presencia de HSIL cervical dentro de los primeros 12 meses del tratamiento o posteriores es de 7,1 % y 11,2 % respectivamente, independientemente del tipo de procedimiento escisional utilizado.

Se han realizado múltiples estudios intentando demostrar la implicancia de los márgenes de la pieza positivos para HSIL tanto endo como exocervicales como factor predictor de recurrencia, sin embargo han fallado en demostrar esta asociación, y no se puede considerar los márgenes comprometidos como factor independiente de persistencia/recurrencia de lesión. Algunas de las razones que han explicado la ausencia de lesión posterior al tratamiento cuando los márgenes son positivos en la pieza quirúrgica podrían ser: la resección precisa del epitelio anormal con bordes sanos en el tejido no extirpado, el falso margen positivo por mala orientación de los especímenes, el uso de la diatermocoagulación complementaria sobre el lecho residual, destrucción del epitelio anormal por el proceso de reparación ante la activación del sistema inmunitario.

El mejor predictor de una posible recurrencia es el test de cura. El hecho de tener un test de cura positivo luego del año de tratamiento, nos indica que esa paciente tiene un riesgo mayor de desarrollar lesiones de alto

grado, ya que indica que aún no se ha producido el clearance viral en la paciente. En un meta-análisis realizado por **ARBYN** y cols. (2012) se vio que la sensibilidad relativa de CH2® para detección, persistencia o recurrencia de HSIL posterior al tratamiento fue del 0,97 ( IC95 % 0,92-1.03, p 0,003) y de Cobas 4800® del 0,96 (IC95 % 0,88-1,06, p 0,042). Las guías actuales incluyen los test moleculares para el seguimiento post-tratamiento de las lesiones de alto grado cervicales. Destacamos que la positividad de un test de HPV no implica por sí mismo la necesidad de un nuevo tratamiento.

La paciente que ha sido tratada por un HSIL cervical corre un riesgo mayor de presentar una nueva lesión durante los próximos 20 años. Se recomienda:

- Citología y colposcopia cada 6 meses durante 2 años, luego seguimiento anual.
- Co-test (test HPV+ citología) entre los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento
- Ambos negativos: control anual, con dos co-test negativos, repetir el próximo co-test a los 3 años, si es negativo cada 5 años.
- Uno o ambos positivos: colposcopia, eventual biopsia.
- Test HPV positivo, con citología y colposcopia negativas: seguimiento cito-colposcópico semestral.

## Vacunación

La eficacia de las vacuna tetravalente ha sido evaluada en diferentes ensayos en pacientes ya tratadas por lesiones causadas por el HPV, demostrando una eficacia significativa para disminuir las recurrencias post tratamiento (CIN2 64,9 % (95 %IC: 20,1- 86,3), CIN3 73,5% (95 %IC: 3,4-95,2),

razón por la cual es considerado de buena práctica su indicación en este grupo de pacientes.

## Conclusiones

El cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa relevante de muerte en Argentina y Latinoamérica, siendo de vital importancia que los ginecólogos manejen adecuadamente los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, además de la adecuada implementación de programas nacionales de salud pública.

La infección persistente es un prerrequisito para el desarrollo posterior de una lesión intraepitelial de alto grado, entrando en juego diversos cofactores como el inmunocompromiso, síndromes genéticos, tabaquismo, el comportamiento sexual y el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años.

La sensibilidad de la citología como método diagnóstico de lesiones intraepiteliales es de moderada a baja (40-50 %).

La clasificación citológica actual utilizada para elaborar los informes citológicos es Bethesda 2001 que se enfoca en la condición biológica de la lesión.

La nomenclatura colposcópica que se debe aplicar a la práctica cotidiana es la de la IFCCP 2011. La misma define a los tipos de zona de transformación acorde a la visibilidad de la unión escamo columnar, y en base a ello los tipos de escisión, siendo la primer nomenclatura en referirse a directrices terapéuticas.

El Consenso de Nomenclatura Histológica de las Lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior 2015 conserva el concepto dual

de Bethesda 2001, LAST 2012 y OMS 2014, unificando las lesiones precursoras en L-SIL y H-SIL, mejorando la reproducibilidad diagnóstica, la concordancia entre patólogos, permitiendo establecer conductas terapéuticas precisas. Recomienda, frente a un CIN 2 morfológico (H&E), la utilización de técnicas de inmunohistoquímica con marcación con proteína p16 (p16INK4a) considerándose positiva ante una marcación positiva fuerte y difusa «en bloque» (H-SIL).

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino utiliza HC2® para el tamizaje de mujeres mayores de 30 años en forma conjunta con citología, y solo leer las citologías de las mujeres en la que el test resulte positivo. De ser negativo el test de HPV, repetirlo en 5 años debido a su elevado valor predictivo negativo.

Los test moleculares que detectan ADN del VPH (CH2® y Cobas 4800®) tienen indicaciones precisas: triage para citologías ASCUS, el tamizaje primario, la genotipificación de los tipos 16 y 18 (solo con Cobas 4800®), resolución de discrepancias diagnósticas, y seguimiento de pacientes con HSIL luego del tratamiento con el fin de predecir persistencia y recurrencia (test de cura).

El uso actual de la tinción dual con p16/ki-67 es como triage en los extendidos citológicos con resultado de ASC-US y L-SIL con moderada discariosis para definir la presencia de lesiones de alto grado, así como en las pacientes HPV positivas con citología negativa.

Ante un diagnóstico histológico de L-SIL (CIN 1 y condiloma viral plano) se realizará seguimiento cito-colposcópico semestral por dos años a las pacientes menores de 25 años. Se debe considerar tratamiento en mayores de 25 años o ante las siguientes situaciones: falta de adherencia al seguimiento, tabaquistas, compromiso inmunológico, antecedentes de tratamientos de H-SIL en el tracto genital inferior, la discordancia cito-

colpo-histológica, el agravamiento de la lesión durante el seguimiento, persistencia de la lesión a los 2 años.

CIN 2 es poco reproducible, siempre que esté disponible p16 valerse del resultado positivo para confirmar el diagnóstico.

Para el caso de CIN 3 las diferentes guías coinciden en que se debe realizar tratamiento escisional de acuerdo a la ZT, tal como lo recomienda la IFCPC.

Ante el diagnóstico histológico de AIS el tratamiento de elección es la histerectomía total simple, si la paciente tiene deseos de fertilidad se optará por una conización cervical con márgenes libres.

Los TDL (ATCA, criocirugía, electrofulguración, vaporización laser) son posibles de realizar cuando se visualiza toda la lesión, existe una concordancia cito-colpohistológica, el canal endocervical se encuentra indemne, y la paciente tiene una adecuada posibilidad de seguimiento.

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), es escisional, su profundidad dependerá según la IFCPC 2011, del tipo de zona de transformación; podremos realizarla con bisturí frío, radiofrecuencia o láser.

## Lecturas sugeridas

ARROSSI S, THOUYARET L, PAUL L. *Prevención del cáncer cervicouterino: recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH: actualización 2015*. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015. 73 p.

CARDINAL L, DÍAZ L, FERRARI A, GONORASKY S, LAUDI R, LEMA B, MACIEL A. *Consenso de Nomenclatura Histológica para las lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior*. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital y Colposcopia.

- Sociedad Argentina de Patología. Sociedad Argentina de Citología. Division Argentina de la Academia Internacional de Patología. Programa Nacional de Prevencion del Cancer Cervicouterino/Instituto Nacional del Cáncer. 2015. <<http://www.colpweb.org/web/temasdeinteres.html>>
- DOS SANTOS MELLI P, DUARTE G, QUINTANA SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;133(2):234-237. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.020>>
- FAN A, WANG C, HAN C, WANG Y, XUE F, ZHANG L. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins. *J Med Virology.* 2018;90(9):1541-1548. <<https://doi.org/10.1002/jmv.25208>>
- FLEIDER L, MACIEL A, MONGE F, STARINGER J, TOZIANO M, VELAZCO A. *Guías de manejo 2015: Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales.* Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.
- IKENBERG H, BERGERON C, SCHMIDT D, GRIESSER H, ALAMEDA F, ANGELONI C, BOGERS J, DACHEZ R, DENTON K, HARIRI J, KELLER T, VON KNEBEL DOEBERITZ M, NEUMANN HH, PUIG-TINTORE LM, SIDERI M, REHM S, RIDDER R, PALMS STUDY GROUP. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki67 dual-stained cythology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1550-1557. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djt235>>
- INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Estadísticas-Incidencia. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>>
- INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Estadísticas –Mortalidad. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>>
- JOURA E, GARLAND S, PAAVONEN J, FERRIS DG, PEREZ G, AULT KA, HUH WK, SINGS HL, JAMES MK, HAUPT RM, FUTURE I AND II STUDY GROUP. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401. <<https://doi.org/10.1136/bmj.e1401>>



- KYRGIU M, KOLIOPOULOS G, MARTIN-HIRSCH P, ARBYN M, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-498. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68181-6)>
- MAURO E, TATTI S, MACIEL A, DI GREGORIO A, CINGOLANI P, PEREZ DE NUCCI P. *Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello uterino*. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO); 2009.
- ÖSTÖR AG. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-192.
- PARKIN DM, BRAY F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/11-25. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111>>
- SANTESSO N, MUSTAFA RA, WIERCIOCH W, KEHAR R, GANDHI S, CHEN Y, CHEUNG A, HOPKINS J, KHATIB R, MA B, MUSTAFA AA, LLOYD N, WU D, BROUET N, SCHÜNEMANN HJ. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):266-271. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026>>
- SCHMIDT D, BERGERON C, DENTON KJ, RIDDER R, EUROPEAN CINTEC CYTOLOGY STUDY GROUP. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Acta Cytopathol*. 2011;119(3):158-166. <<https://doi.org/10.1002/cncy.20140>>
- SMITH JS, LINDSAY L, HOOTS B, KEYS J, FRANCESCHI S, WINER R, CLIFFORD GM. Human Papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-632. <<https://doi.org/10.1002/ijc.22527>>
- SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, RAAB S, SHERMAN M, WILBUR D, WRIGHT T JR, YOUNG N; FORUM GROUP MEMBERS; BETHESDA 2001 WORKSHOP. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119. <<https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>>
- TATTI S Y COLS. *Atlas de colposcopia y praxis vacunologica en la mujer*. Editorial ASCUNE; 2017
- TATTI S, FLEIDER L, TINNIRELLO MA, et al. Enfoque Integral de las Patologías relacionadas con el Virus del Papiloma Humano en la era de la vacunación y del tamizaje virológico. Editorial Médica Panamericana; 2016.

TATTI S. Algoritmos Diagnósticos y Terapéuticos en el cuello uterino. Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital Inferior. Hospital de Clínicas «José de San Martín» (UBA).

TATTI S. *Colposcopia y patologías del tracto genital inferior en la era de la vacunación*. Editorial Médica Panamericana; 2008.

THE ASCUS/LSIL TRIAGE STUDY FOR CERVICAL CANCER (ALTS). National Cancer Institute. Division of Cancer Prevention. <<https://prevention.cancer.gov/clinical-trials/landmark-trials/ascuslsil-triage-study>>



# Cáncer de cuello uterino

**ALDO LÓPEZ BLANCO**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

**KARINA AMARO CHIRIBOGA**

HOSPITAL NACIONAL «CAYETANO HEREDIA» (PERÚ)

**JOAN PÉREZ VILLENA**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

**KAREN DÁVILA LÓPEZ**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

## Resumen

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres más prevenibles desde que se conoce la historia natural y la carcinogénesis de esta neoplasia. La mayoría de los casos de cáncer de cérvix en estadios iniciales es asintomática y son diagnosticados porque la paciente acude a los programas de tamizaje. No obstante, y a pesar de los programas de detección, continúan detectándose casos de estadios avanzados, con la consiguiente falta de oportunidad quirúrgica en muchos de ellos e incremento de la morbimortalidad por esta patología. Es menester que se enfatice la necesidad del control ginecológico periódico.

## Palabras clave

Cáncer de cuello uterino; factores de riesgo; estadiaje; cirugía.

## Epidemiología

El cáncer de cérvix sigue siendo un problema de salud pública en el mundo y en especial en varios países de Latinoamérica, ocupando el tercer lugar en incidencia y el cuarto lugar en mortalidad en el mundo, se estima que cada año se presentarán 604.127 nuevos casos y 341.831 muertes por cáncer de cérvix. En Argentina se estima que cada año se presentan 4.583 nuevos casos y 2.553 muertes por cáncer de cérvix, ocupando el tercer lugar en incidencia y quinto lugar en mortalidad por cada tipo de cáncer. Las más altas tasas de incidencia y mortalidad se dan en países de bajos recursos como son algunos de África, América Latina y algunas regiones de Asia.<sup>(1)</sup> Es importante remarcar que aproximadamente el 83 % de todos los nuevos casos de cáncer de cérvix y el 88 % de todas las muertes ocurren en países de medianos y bajos ingresos. Es un hecho, el cáncer de cérvix es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer en 36 países que incluyen regiones como África Subsahariana, América Latina e India.<sup>(2)</sup>

<sup>(3)</sup> El riesgo en la vida de una mujer (hasta los 74 años) de desarrollar cáncer de cérvix fue de 0,9 % para mujeres en países de altos ingresos y de 1,6 % en países de medianos y bajos ingresos, además los riesgos de muerte por cáncer de cérvix para mujeres de altos ingresos fue 0,3 % y para mujeres de 0,9 % para mujeres de medianos y bajos recursos.<sup>(3)</sup> Están identificados y definidos los factores de riesgo para cáncer de cérvix, pero es importante mencionar que tenemos otros factores como los bajos recursos socioeconómicos, niveles deficientes de infraestructura de salud, inadecuada implementación de programas de prevención de cáncer de cérvix en los sistemas sanitarios de países de medianos y bajos ingresos, lo que impacta significativamente en las elevadas tasas de incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

## Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para cáncer de cérvix es la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo.<sup>(4)</sup> La infección persistente por VPH de alto riesgo está asociado al 99,7 % de cánceres de cérvix.<sup>(5)</sup> Hace más de cuatro décadas se estableció la asociación entre la infección por VPH y cáncer de cérvix cuando el profesor Harald Zur Hausen detectó VPH tipo 16 en tejido de cáncer de cérvix.<sup>(4) (6)</sup> Se estima que la infección por VPH afecta alrededor de 291 millones de mujeres en todo el mundo por año, con una alta prevalencia en mujeres jóvenes menores de 25 años<sup>(7)</sup> y que la prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal alrededor del mundo es del 11,7 %, pero esto puede variar en diferentes regiones del mundo, como por ejemplo en África Subsahariana tiene una de las más altas prevalencias llegando al 24 %.<sup>(8)</sup>

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres más prevenibles desde que se conoce la historia natural y la carcinogénesis de esta neoplasia, y reconociendo que el principal factor de riesgo es la infección persistente por VPH, también existen otros factores de riesgo los cuales se detallan en la **TABLA 1**. La forma más efectiva de prevención primaria es la vacuna contra el VPH. Las vacunas contra el VPH (bivalente y tetravalente) estuvieron disponibles desde el 2006, mostrando una eficacia mayor al 90 % para prevenir displasias de alto grado asociados a VPH tipo 16 y 18.<sup>(6)</sup> La vacuna nonavalente está disponible desde el 2018 para mujeres desde los 16 a 26 años.<sup>(9)</sup>

Otras herramientas fundamentales en la prevención secundaria de cáncer de cuello uterino son la citología cervical, test de VPH y métodos de inspección visual del cérvix con ácido acético y/o lugol. El Papanicolaou o citología cervical es una de los primeros métodos de tamizaje para cáncer de cérvix. En cuatro estudios europeos randomizados demostraron que el

tamizaje con test de VPH comparado con el Papanicolaou mostró mayor protección para desarrollar cáncer de cérvix, y el test de VPH es mucho más eficaz para detección de lesiones pre-invasoras comparado con la citología.<sup>(10)</sup>

---

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER DE CÉRVIX

La infección persistente por VPH de alto riesgo es el factor de riesgo determinante,<sup>(6)</sup> además asociado a factores de riesgo para adquirir la infección por VPH y deterioro de la respuesta inmunitaria a la infección por VPH, son factores de riesgo<sup>(11)(12)</sup> que se detallan a continuación:

- Inicio de relaciones sexuales a temprana edad
- Múltiples parejas sexuales o pareja sexual con conducta de riesgo
- Inmunosupresión (ejemplos: mujeres con trasplante de órganos, corticoides por enfermedad autoinmune o Inmunodeficiencia causada por VIH)
- Antecedente de infecciones de transmisión sexual
- Antecedente de displasia de vulva o vagina asociada a VPH
- Falta o ausencia de tamizaje para cáncer de cérvix, que generalmente se da en poblaciones o regiones de nivel socioeconómico bajo con ausencia o deficientes programas de tamizaje en cáncer de cérvix
- Tabaquismo

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO

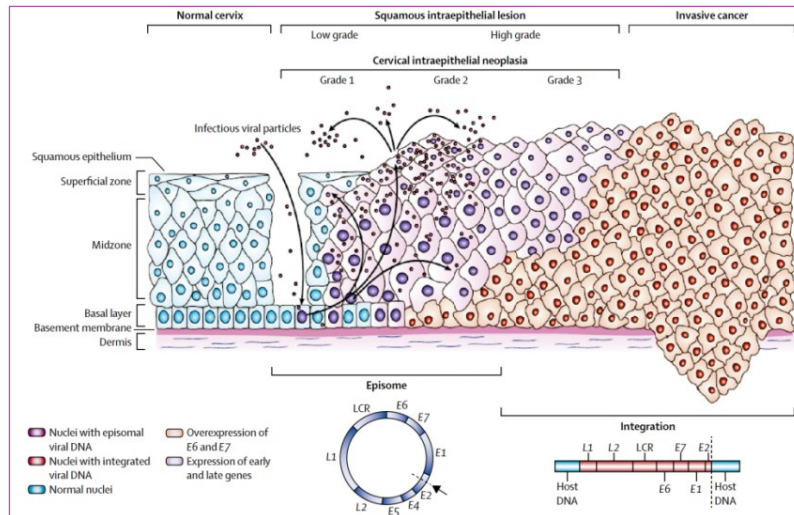


FIGURA 1. PATOGÉNESIS DEL CÁNCER CERVICAL (REPRODUCIDO DE CROSBIE Y COLS.)<sup>(6)</sup>

## Clínica

La mayoría de los casos de cáncer de cérvix en estadios iniciales es asintomática y son diagnosticados porque la paciente acude a los programas de tamizaje. Dentro de los síntomas, los más frecuentes son sangrado vaginal anormal, sangrado postcoital. También las pacientes pueden presentar descarga vaginal con mal olor por tumores voluminosos con áreas necróticas. Si la paciente presenta dolor en fosas ilíacas, dolor pélvico o aumento de volumen asimétrico de miembros inferiores sugieren infiltración de pared pélvica. Cuadros clínicos de hematuria, o pérdida de orina por la vagina pueden indicar compromiso o infiltración vesical, rectorragia o fistula recto-vaginal pueden indicar infiltración de recto.

## Diagnóstico y estadiaje

El diagnóstico de cáncer de cérvix es por histopatología, por lo que se debe realizar una biopsia del área anormal de cérvix o del tumor de cérvix.

En el examen clínico siempre se debe realizar un examen minucioso de las genitales externas, vulva, con la ayuda del espejo examinar toda la mucosa vaginal y el cérvix, si hay un tumor en cérvix describir su tamaño, si hay o no compromiso de mucosa vaginal. Adicionalmente se debe hacer un examen de las regiones inguinales, en cuello, buscando adenopatías metastásicas, de presentarse adenopatías sospechosas deben tener biopsia con aguja fina. Y finalmente se debe realizar tacto rectal para evaluar compromiso de parametrio.

En pacientes con citología cervical que indica lesión de alto grado con sospecha de invasión, sin tumor visible al examen clínico, deben tener colposcopia y biopsia de cérvix. Si la biopsia es negativa y con citología de alto grado o sospecha de cáncer infiltrante, la paciente tiene indicación de cono diagnóstico tipo III, en una sola pieza operatoria con una profundidad de 1,5 cm de la pieza operatoria.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico debe incluir el estadiaje clínico determinando el tamaño y extensión del tumor a estructuras vecinas, además se debe complementar con estudio de imágenes como tomografía espiral multicorte (TEM) o resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste para determinar compromiso parametrial o adenopatías retroperitoneales.<sup>(3)</sup> Cistoscopia o colonoscopia están indicados siempre y cuando haya la sospecha de compromiso de mucosa vesical o rectal.



## ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX SEGÚN FIGO<sup>(3)</sup>

Examen físico
Examen pélvico: examen con espéculo, palpación bimanual y recto vaginal; inspección del tumor primario, útero, vagina y parametrio. El parametrio se evalúa con mayor precisión mediante el examen recto vaginal
Examen de metástasis a distancia: palpación de ganglios linfáticos supraclaviculares e inguinales, examen del cuadrante superior derecho
Biopsia de cérvix
Colposcopia con biopsia cervical dirigida o biopsia cervical sin colposcopia si la lesión es visible
Curetaje endocervical
Conización
Endoscopia
Histeroscopia
Cistoscopia
Proctoscopia
Lesión sospechosa debería confirmarse con biopsia
Estudio de imágenes
Tomografía computarizada o Resonancia magnética

TABLA 2. ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX

De acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en 2018 se publica el nuevo estadiaje para cáncer de cérvix. La determinación del estadio se basa en los resultados de un examen físico, las exploraciones por imágenes y las biopsias, donde el principal cambio es la inclusión del compromiso ganglionar regional retroperitoneal como estadio IIIC, considerando por los estudios por imágenes o patológicos dentro del estadiaje, adicionando la letra r (imagen) o p (patología) según corresponda. Ejemplo: si la tomografía informa compromiso ganglionar pélvico se cataloga como estadio IIIC1r.<sup>(13)</sup> La **TABLA 3** describe el estadio FIGO de manera detallada.

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cérvix
IA	El carcinoma invasivo puede ser diagnosticado solo por microscopía, con infiltración < 5 mm
IA1	Infiltración de estroma < 3 mm en profundidad
IA2	Infiltración de estroma > 3 mm y < 5 mm en profundidad
IB	Carcinoma invasivo con infiltración con una profundidad > 5 mm (mayor que en el estadio IA), lesión limitada al cuello uterino
IB1	Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de invasión estromal y < 2 cm en su mayor dimensión
IB2	Carcinoma invasivo > 2 cm y < 4 cm en su mayor dimensión
IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de vagina ni a la pared pélvica
IIA	Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo < 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con compromiso parametrial, pero no hasta pared pélvica
III	El carcinoma compromete el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos
IIIA	El carcinoma compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o insuficiencia renal
IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos, independientemente del tamaño del tumor y la extensión (con anotaciones de r y p)
IIIC1	Metástasis sólo en ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos para-aórticos
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado la mucosa de la vejiga o recto (probado por

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN
	biopsia), un edema bulloso no permite que un caso sea asignado como IV
IVA	Extensión a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Extensión a órganos a distancia

TABLA 3. ESTADIAJE FIGO 2018<sup>(13)</sup>

El estadio de la enfermedad se basa en el tamaño del tumor, extensión a estructuras vecinas y pared pélvica.<sup>(13)</sup> Para lesiones microscópicas las pacientes deben tener como diagnóstico, y tener el tamaño exacto del tumor en extensión y profundidad por patología. En países de bajos recursos se prefiere el estadiaje clínico en combinación con TEM o RNM para valorar extensión a otros órganos y compromiso ganglionar retroperitoneal en comparación; sin embargo, en países desarrollados donde tienen baja incidencia de cáncer de cérvix, en especial en estadios avanzados, se prefiere el estadiaje quirúrgico. Con el estadiaje quirúrgico se diagnosticarán aproximadamente 27,3 % de compromiso ganglionar retroperitoneal en comparación con estudio de imágenes (TEM o RNM) que se diagnosticaran solo el 13,2 % ( $p < 0.001$ ); sin embargo, hay estudios que indican que no hay diferencias en sobrevida global en ambos grupos.<sup>(14)</sup> En un meta-análisis de 72 estudios que incluyeron 5.042 pacientes, la sensibilidad del PET para la detección de ganglios afectados fue del 75 % y la especificidad fue 98 %, que fueron superiores a la RM (sensibilidad del 56% y especificidad del 93%) y TEM (sensibilidad del 58% y especificidad del 92 %).<sup>(15)</sup> Lamentablemente, hay poca disponibilidad de PET en países de bajos recursos, donde coincidentemente tenemos mayor incidencia de cáncer de cérvix.

Determinar el estadio de la enfermedad con el examen clínico y ayuda de estudios de imágenes de que se disponga de acuerdo a la realidad de cada región o país para determinar el tipo de tratamiento.

## Clasificación histopatológica

Es fundamental la confirmación histopatológica de cualquier cáncer y el cáncer de cérvix no es la excepción, la clasificación histopatológica debe de ser de acuerdo a la clasificación de la OMS de tumores genitales femeninos.<sup>(16)</sup>

El carcinoma epidermoide representa aproximadamente el 80 % de todas las neoplasias cervicales, y el adenocarcinoma representa aproximadamente 20 %, la disminución en incidencia y mortalidad de carcinoma escamoso, es presumiblemente el resultado de tamizaje efectivo.<sup>(17)</sup> En la **TABLA 4** se enumeran los diferentes tipos histológicos según la clasificación de la OMS.

---

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX (OMS)

Tumores epiteliales escamosos:

Carcinoma de células escamosas asociado al VPH

Carcinoma de células escamosas, independiente de VPH

Carcinoma de células escamosas SAI

Tumores glandulares

Adenocarcinoma SAI

Adenocarcinoma asociado al VPH

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo gástrico

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo de células claras

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo mesonéfrico

Adenocarcinoma, independiente de VPH, NOS

---

---

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX (OMS)

---

Adenocarcinoma endometriode SAI

Carcinosarcoma SAI

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma basal adenoide

Carcinoma, indiferenciado, NOS

Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

Adenosarcoma

Tumores de células germinales

Tumor del seno endodérmico

Tumor del saco vitelino SAI

Coriocarcinoma SAI

---

TABLA 4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX OMS<sup>(16)</sup>

## Tratamiento en estadios iniciales

El tratamiento del cáncer de cuello uterino está basado en cirugía, radioterapia y quimioterapia, de acuerdo al estadio de la enfermedad. En los cánceres en estadios iniciales, el tratamiento es quirúrgico, el cual debe ser planificado por un enfoque multidisciplinario, basado en la filosofía, comprensión y el conocimiento preciso del pronóstico y factores predictivos de resultados oncológicos, morbilidad, mortalidad, calidad de vida, así como preservación de la fertilidad.

La cirugía es adecuada para etapas tempranas, como conización, traquelectomía simple o radical, histerectomía simple, histerectomía radical, dichas cirugías se realizarán de acuerdo al estadio de la enfermedad y si tiene opción de preservación de la fertilidad, donde podemos seleccionar según los deseos de conservación de fertilidad o no,

la conización de cérvix, histerectomía simple, o histerectomía radical, de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

Las opciones quirúrgicas en cáncer de cuello uterino, hasta el año 2008 fueron descritas por Piver, en el 2009 la clasificación de Querleu y Morrow, modificada por Cibula en el 2011, cuenta con cuatro variantes (TIPO A-D), basada en la radicalidad de la histerectomía, la preservación nerviosa y la disección ganglionar. La última clasificación Querleu-Morrow se basa en la extensión lateral de la resección, incluye un número limitado de subtipos, cuando es necesario, teniendo como objetivos centrales la escisión del tumor central con márgenes claros y la eliminación de cualquier sitio potencial de metástasis ganglionar. Esta modalidad de tratamiento fue adaptada para abordajes (abiertas, laparoscópicas, robótica y vaginal).<sup>(18)</sup>

#### CLASIFICACIÓN DE QUERLEU, CIBULA Y COLS.

Tipo A	Histerectomía extrafascial	Remoción del útero y cérvix sin margen vaginal, Ligamentos cardinales y uterosacros a nivel de cérvix uterino
Tipo B	b1 Histerectomía radical modificada	En el uréter (a nivel del techo ureteral, el uréter se moviliza del cuello uterino y lateral parametrio)  Escisión parcial de ligamento vesicouterino.  Resección parcial de ligamento recto-uterino/recto-vaginal y pliegue peritoneal útero-sacro
	b2 Histerectomía radical modificada	Igual a la histerectomía tipo Ib1 más linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares o nerviosas
Tipo C	c1 Histerectomía radical con preservación nerviosa	El margen de resección parametrial, sobre todo en el margen profundo, que contiene las fibras del plexo hipogástrico inferior, se preserva en la histerectomía tipo c1
	c2 Histerectomía radical sin preservación	Resección en forma completa de parametrios. (anterior, lateral y posterior) en tres dimensiones

	nerviosa	
Tipo D	Histerectomía radical lateralmente ampliada	Mayor extensión de la resección lateral del parametrio, para lo cual requiere ligadura de la arteria y vena iliaca interna y sus ramas

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE QUERLEU, CIBULA Y COLABORADORES<sup>(18)</sup>

En estadio IA1 sin permeación linfovascular (PLV), el riesgo de metástasis ganglionar es menos del 1%<sup>(19)</sup> y el tratamiento puede ser desde conización de cérvix con márgenes libres si la paciente es joven y desea preservar la fertilidad, o una histerectomía simple si la paciente es postmenopáusica o no desea preservar la fertilidad.

En estadios IA1 con permeación linfovascular y estadio IA2 el tratamiento estándar es la histerectomía radical modificada y linfadenectomía pélvica bilateral según las guías de la NCCN.<sup>(20)</sup> Otros autores y guías sugieren que el tratamiento puede ser una histerectomía simple con linfadenectomía pélvica bilateral por el bajo riesgo de compromiso parametrial (< 1%).<sup>(21) (22)</sup>

En estadios IB1, IB2 y IIA1 (tumor < 4 cm), el tratamiento que se debe realizar es histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral, otra opción de tratamiento podría ser radioterapia primaria, hay pocos estudios de calidad disponibles que compran estas dos modalidades de tratamiento. Pero la cirugía ofrece ventajas como son la función sexual de la vagina, preservación de gónadas en pacientes jóvenes, un tratamiento corto con la cirugía.<sup>(23) (24)</sup> La metástasis a ovarios es muy baja en este estadio, por eso al realizar una histerectomía radical con preservación de gónadas es el tratamiento estándar en mujeres menores de 45 años.<sup>(25) (26)</sup>

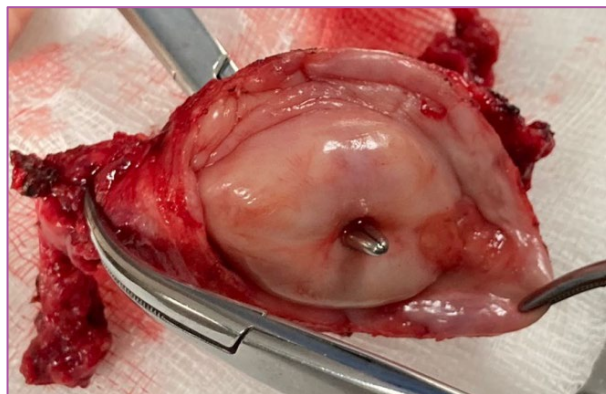
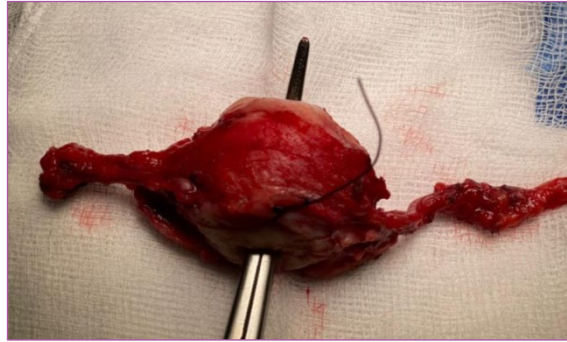


IMAGEN 1. PIEZA OPERATORIA DE TRAQUELECTOMÍA RADICAL

La cirugía conservadora de la fertilidad está indicada en tumores < 2 cm, el tratamiento estándar es la traquelectomía radical.<sup>(20)</sup> Según el estudio CONSERV, publicado recientemente, se mencionan pacientes con bajo riesgo de recurrencia con tumores menores de 2 cm, infiltración menor de 10 mm, PLV negativo y tipo histológico adenocarcinoma G1,G2 o carcinoma epidermoide de cualquier grado, no es necesario resección de parametrios por el muy bajo riesgo de compromiso parametrial (< 1%), en este tipo de pacientes el tratamiento realizado fue conización mas linfadenectomía pélvica bilateral si la paciente deseaba conservar la fertilidad, o histerectomía simple más linfadenectomía pélvica bilateral si la paciente ya tiene la paridad satisfecha, con una tasa libre de recurrencia del 95 % a los 2 años.<sup>(27)</sup> Aún estamos esperando los resultados del estudio SHAPE, un



estudio randomizado fase III que compara cirugía radical (histerectomía radical o traquelectomía radical) *versus* cirugía menos radical (histerectomía simple o conización con márgenes libres) con linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes con tumor < 2 cm, infiltración < 10 mm, tipo histológico favorable (adenocarcinoma G1,G2 o carcinoma epidermoide de cualquier grado).<sup>(28)</sup> Las guías europeas indican que el volumen de resección de parametrio deben ser en base a los factores de riesgo identificados en el preoperatorio como son tamaño de tumor, PLV presente o ausente y profundidad de infiltración estromal.

GRUPO DE RIESGO	TAMAÑO DE TUMOR	PLV	INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	TIPO DE HISTERECTOMÍA RADICAL
Bajo riesgo	Menor a 2 cm	Negativo	1/3 superficial	B1(A)
Riesgo intermedio	Mayor o igual 2 cm	Negativo	Cualquiera	B2 (C1)
	Menor a 2 cm	Positivo	Cualquiera	
Alto riesgo	Mayor o igual 2 cm	Positivo	cualquiera	C1 (C2)

TABLA 6. TIPO DE HISTERECTOMÍA RADICAL DE ACUERDO FACTORES DE RIESGO EN ETAPAS INICIALES DE CÁNCER DE CÉRVIX<sup>(22)</sup>

Respecto al abordaje quirúrgico, el estudio LACC (*Laparoscopic Approach to Cervical Cancer*), que fue un gran ensayo aleatorizado de fase 3 de histerectomía radical laparoscópica o robótica *versus* histerectomía radical abdominal en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio tempranos (etapas 1A1 [con linfovascular invasión], 1A2 y 1B1), cuyo objetivo fue comparar la sobrevida libre de enfermedad a los 4,5 años entre ambos grupos. Este estudio demostró mayor riesgo de recurrencia (HR: 3.74) y de morir (HR: 6) en pacientes tratadas con abordaje de laparoscópico o robótico comparado con el brazo de cirugía abierta. Desde

entonces el abordaje quirúrgico estándar es la histerectomía radical abierta.<sup>(29)</sup>

La biopsia del ganglio centinela (GC) es una alternativa a la linfadenectomía pélvica que puede reducir la morbilidad asociada a la linfadenectomía asociada e identificar ganglios centinela en lugares inesperados. Se han registrado casos de falsos negativos menores al 1 % en series retrospectivas. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de los pacientes GC negativos es desconocido y el papel del mapeo del ganglio centinela en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos se está investigado en el ensayo SENTICOL III (NCT03386734), un estudio aleatorizado de fase 3 que compara los ganglios centinela con linfadenectomía completa. El objetivo primario del estudio es la valoración de la supervivencia sin enfermedad y la calidad de vida. Estamos a la espera de esos resultados.<sup>(3)</sup>

Luego de una histerectomía radical, se evalúa el resultado de anatomía patológica, se consideran tres factores como son tamaño de tumor, PLV y profundidad de infiltración del estroma cervical, que catalogan a las pacientes como riesgo intermedio de recurrencia de acuerdo a la puntuación de criterios de Sedlis, si cumplen dos de los tres criterios, deben recibir tratamiento adyuvante con radioterapia después de la histerectomía radical. Según el estudio GOG 92, las pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia tuvieron una tasa de recurrencia de 28 % y las que recibieron radioterapia 15 %, sin afectar la sobrevida global.<sup>(30)</sup>

Luego de una histerectomía radical, las pacientes con riesgo alto de recurrencia son consideradas con ganglios positivos para metástasis, márgenes positivos o parametrios comprometidos en el resultado de anatomía patológica (considerados como criterios de Peters) y tienen una

tasa de recurrir de un 40 % y de 50 % de mortalidad por lo que deben recibir tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concurrente.<sup>(31)</sup>

PLV	INVASIÓN ESTROMAL	TAMAÑO TUMORAL (CM)
+	Tercio profundo	Cualquiera
+	Tercio medio	> 0=2
+	Tercio proximal	> 0= 5
-	Tercio medio o profundo	> 0=4

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO INTERMEDIO DE RECURRENCIA (CRITERIOS DE SEDLIS)

## Tratamiento en estadios avanzados

El cáncer de cérvix en los estadios clínicos IIB al IV tiene un peor pronóstico comparado con los estadios IA o IB. En los estadios localmente avanzados la primera opción de tratamiento es radioterapia con quimioterapia concurrente. El mecanismo por el cual la radioterapia actúa como radiación ionizante, que produce daños irreparables sobre las células cancerosas mediante la ruptura de doble hélice y la generación de radicales libres.<sup>(32)</sup> La radioterapia permite administrar tratamiento a dosis con intención radical, neoadyuvantes o adyuvante en el caso del cáncer del cuello uterino con la finalidad de obtener un adecuado control local de la enfermedad y una dosis tolerable de los órganos de riesgo que se encuentren en el área o campo de irradiación, como pueden ser: vejiga, recto, cabezas femorales u otros.

La radioterapia concurrente con quimioterapia fue establecida desde 1999, como un estándar de tratamiento para los casos avanzados de

cáncer de cuello uterino seguido de braquiterapia complementaria en los estadios IIB-IVA.<sup>(33)</sup>

Un meta-análisis Cochrane de trece ensayos clínicos realizada por el GOG (Gynecologic Oncology Group) y RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) mostró que la quimiorradioterapia concurrente se asoció con una mejora del 6 % en supervivencia a 5 años en comparación con la radioterapia sola para las mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzados.<sup>(34)</sup> Los estudios GOG 120, NCIC y GOG 123 son tres de los estudios principales donde se evaluaron inicialmente el valor de la quimiorradioterapia concurrente con platino cada tres semanas, encontrándose en este último un mejor control local ante los resultados del grupo de concurrencia. De la misma manera los estudios RTOG90-01 y GOG 85 valoraron el rol de la concurrencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada, con un mejor control local en el grupo de concurrencia en el estudio RTOG90-01. La radioterapia tradicional consideraba la irradiación pélvica basada en imágenes de fluoroscopia en técnicas en 2D, tomando como límites los reparos óseos anatómicos.<sup>(35)</sup> Sin embargo, con el avance de la tecnología, ha permitido que hoy en día se tenga a disposición tratamientos guiados por imágenes en técnicas en 3D, IMRT o VMAT que permiten una planificación orientada a volúmenes de alto, bajo y mediano riesgo, incluyendo los esquemas de dosis integrada para las metástasis nodales pélvicas o para aórticas. La dosis convencional de radiación para el cáncer de cuello uterino es de 4500 a 5040 cGy, a 180-200 cGy por sesión, en un promedio de 25-28 sesiones en la irradiación pélvica con un refuerzo hasta los 5500 a 6000 cGy cuando se presenta compromiso ganglionar o parametrial como escalamiento de dosis a las zonas de mayor volumen tumoral.<sup>(36)</sup>

La braquiterapia intracavitaria para enfermedad localmente avanzada utiliza una fuente de radiación colocada en el útero y vagina, lo que permite una mayor dosis de radiación al cuello uterino en comparación con el haz externo de radioterapia, evitando la toxicidad en los tejidos adyacentes. La braquiterapia se inicia durante la radioterapia pélvica después de la reducción máxima en el tumor primario, el cual se observa dos a cinco semanas de culminado el tratamiento.<sup>(37)</sup> En un estudio grande de Estados Unidos de registro de mujeres con cáncer de cérvix avanzado, la braquiterapia se asoció con una supervivencia específica del cáncer a 4 años del 64 % en comparación con 52 % para mujeres tratadas con solo radioterapia pélvica.<sup>(38)</sup> Por lo que los autores enfatizan que la braquiterapia debe ser el estándar de atención para los estadios localmente avanzados basado en los beneficios de supervivencia beneficios mostrados.

El pronóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado incluye edad, raza, etapa, tipo histológico (adenocarcinomas se asocian con una supervivencia más corta en comparación con carcinomas epidermoides), grado de diferenciación, metástasis ganglionar y ubicación (la afectación para-aórtica está asociado con peores resultados en comparación con sólo ganglios pélvicos afectados), volumen del tumor. La supervivencia global a 5 años para las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado es aproximadamente el 70 % después de la finalización de quimiorradioterapia.<sup>(3)</sup> Las recomendaciones de seguimiento de las NCCN en pacientes tratadas por cáncer de cuello cérvix es cada 3 a 6 meses en los primeros dos años, y luego cada 6 meses para los próximos tres años.<sup>(39)</sup>

El tratamiento de cáncer de cérvix recurrente confinado a tercio superior de vagina o cérvix puede ser curativo, dependerá del tamaño de tumor,

compromiso parametrial, edad y estado general del paciente. Se puede plantear una histerectomía o exenteración pélvica.<sup>(40)</sup> Si el tratamiento quirúrgico de rescate no es posible, el tratamiento de elección es quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab (inhibidor de la angiogénesis) o en enfermedad metastásica o persistente donde no es posible la cirugía. La quimioterapia basada en cisplatino había sido estándar de atención para pacientes con cáncer de cérvix metastásicos o recurrente, pero el carboplatino y el paclitaxel podrían beneficiar a los pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico.<sup>(41)</sup> Pembrolizumab como parte de inmunoterapia inhibe el punto de control inmunitario programado de muerte celular 1 (PD-1) y ha recibido aprobación regulatoria por parte de los Estados Unidos (FDA) para uso en cáncer de cuello uterino avanzado con progresión de enfermedad ya sea durante o después de la quimioterapia, esta autorización se basa en la respuesta observada en el ensayo KEYNOTE-158 (NCT02628067).<sup>(42)</sup> Pero aún falta más evidencia que indique el beneficio de pembrolizumab en cáncer de cérvix avanzado recurrente, metastásico o persistente.



IMAGEN 2. POSICIONAMIENTO DE UNA PACIENTE CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO QUE RECIBIRÁ RADIOTERAPIA

## Bibliografía

- (1) GLOBOCAN. Globocan Cancer Observatory; 2020. <<https://gco.iarc.fr>>
- (2) ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, SANJOSÉ S, SARAIYA M, FERLAY F, BRAY F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. <[https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)>
- (3) COHEN PA, JHINGRAN A, OAKNIN A, DENNY L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-182. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x)>
- (4) HAUSEN H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-265. <<https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>>
- (5) WALBOOMERS JJM, JACOBS MV, MANOS MM, BOSCH FX, KUMMER JA, SHAH KV, SNIJDERS PJ, PETO J, MEIJER CJ, MUÑOZ N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. <[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199909\)189:1%3C12::aid-path431%3E3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199909)189:1%3C12::aid-path431%3E3.0.co;2-f)>
- (6) CROSBIE EJ, EINSTEIN MH, FRANCESCHI S, KITCHENER HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-899. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60022-7)>
- (7) SANJOSÉ S, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, CLIFFORD G, BRUNI L, MUÑOZ N, BOSCH FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459. <[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70158-5)>
- (8) BURMEISTER CA, KHAN SF, SCHÄFER G, MBATANI N, ADAMS T, MOODLEY J, PRINCE S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Research*. 2022;13:200238. <<https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>>
- (9) HUH WK, JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN O-E, PEREIRA DE ANDRADE R, AULT KA, BARTHOLOMEW D, CESTERO RM, FEDRIZZI EN, HIRSCHBERG AL, MAYRAND M-H, RUIZ-STERNBERG AM, STAPLETON JT, WILEY DJ, FERENCZY A, KURMAN R, RONNETT BM, STOLER MH, CUZICK J, GARLAND SM, KJAER SK, BAUTISTA OM, HAUPT R, MOELLER E, RITTER M, ROBERTS CC, SHIELDS C, LUXEMBOURG A. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143–2159. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31821-4)>
- (10) RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM KM, TUNESI S, SNIJDERS PJF, ARBYN M, KITCHENER H, SEGNAN N, GILHAM C, GIORGI-ROSSI P, BERKHOF J, PETO J, MEIJER CJML, INTERNATIONAL HPV SCREENING WORKING GROUP. Efficacy of HPV-based screening for prevention of

invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7)>

- (11) INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-891. <<https://doi.org/10.1002/ijc.22357>>
- (12) GRULICH AE, VAN LEEUWEN MT, FALSTER MO, VAJDIC CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61050-2)>
- (13) BHATLA N, AOKI D, SHARMA DN, SANKARANARAYANAN R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):22-36. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>>
- (14) NASIOUDI D, RUSH M, TAUNK NK, KO EM, HAGGERTY AF, CORY L, GIUNTOLI 2ND RL, KIM SH, LATIF AN. Oncologic outcomes of surgical para-aortic lymph node staging in patients with advanced cervical carcinoma undergoing chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(7):823-827. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003394>>
- (15) SELMAN TJ, MANN C, ZAMORA J, APPELYARD T-L, KHAN K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(7):855-862. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.071124>>
- (16) INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). WHO Classification of Female Genital Tumours. 5th ed. Board WCoTE, editor; 2020.
- (17) BARNHOLTZ-SLOAN J, PATEL N, ROLLISON D, KORTEPETER K, MACKINNON J, GIULIANO A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1129-1138. <<https://doi.org/10.1007/s10552-009-9317-z>>
- (18) COPELAND LJ, SILVA EG, GERSHENSON DM, MORRIS M, YOUNG DC, WHARTON JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1992;45(3):307-312. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90310-f](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90310-f)>
- (19) CANCER COUNCIL AUSTRALIA. Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of



- abnormal vaginal bleeding. Cancer Council: Sydney, 2016. [Online]. <<https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening>>
- (20) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. [Online]; 2022. <<https://www.nccn.org/global/what-we-do>>
- (21) SCHMELER KM, FRUMOVITZ M, RAMIREZ PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321-325. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.352>>
- (22) CIBULA D, PÖTTER R, PLANCHAMP F, AVALL-LUNDQVIST E, FISCHEROVA D, HAIE MEDER C, KÖHLER C, LANDONI F, LAX S, LINDEGAARD JC, MAHANTSHETTY U, MATHEVET P, MCCLUGGAGE WG, MCCORMACK M, NAIK R, NOUT R, PIGNATA S, PONCE J, QUERLEU D, RASPAGLIESI F, RODOLAKIS A, TAMUSSINO K, WIMBERGER P, RASPOLLINI MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641-655. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001216>>
- (23) PIETERSE QD, KENTER GG, MAAS CP, DE KROON CD, CREUTZBERG CL, TRIMBOS JBMZ, TER KUILE MM. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1717-1725. <<https://doi.org/10.1097/igc.0b013e3182a80a65>>
- (24) DONOVAN KA, TALIAFERRO LA, ALVAREZ EM, JACOBSEN PM, ROETZHEIM RG, WENHAM RM. Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):428-434. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.009>>
- (25) CHEN J, WANG R, ZHANG B, LIN X, WEI J, JIA Y, YIN Y, YE S, ZHU T, CHEN G, YUAN Y, LU W, LI K. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):460. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023>>
- (26) JIAO XB, HU J, ZHU LR. The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1510-1514. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000780>>
- (27) QUERLEU D, CIBULA D, ABU-RUSTUM NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3406-3412. <<https://doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z>>

- (28) SCHMELER KM, PAREJA R, LOPEZ BLANCO A, FREGNANI JH, LOPES A, PERROTTA M, TSUNODA AT, CANTÚ-DE-LEÓN DF, RAMONETTA LM, MANCHANA T, CROTZER DR, McNALLY OM, RIEGE M, SCAMBIA G, CARVAJAL JM, DI GUILMI J, RENDON GJ, RAMALINGAM P, FELLMAN BM, COLEMAN RL, FRUMOVITZ M, RAMIREZ PT. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(10):1317-1325. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002921>>
- (29) RAMIREZ PT, PAREJA R, RENDÓN GJ, MILLAN C, FRUMOVITZ M, SCHMELER KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):254-259. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.004>>
- (30) RAMIREZ PT, FRUMOVITZ M, PAREJA R, LOPEZ A, VIEIRA M, RIBEIRO R, BUDA A, YAN X, SHUZHONG Y, CHETTY N, ISLA D, TAMURA M, ZHU T, ROBLEDO KP, GEBSKI V, ASHER R, BEHAN V, NICKLIN JL, COLEMAN RL, OBERMAIR A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Eng J Med*. 2018;379(20):1895-1904. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>>
- (31) SEDLIS A, BUNDY BN, ROTMAN MZ, LENTZ SS, MUDERSPACH LI, ZAINO RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177-183. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>>
- (32) PETERS WA 3RD, LIU PY, BARRETT 2ND RJ, STOCK RJ, MONK BJ, BEREK JS, SOUHAMI L, GRIGSBY P, GORDON JR W, ALBERTS DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-1613. <<https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.8.1606>>
- (33) FARGHALY SA (ed.). Uterine Cervical Cancer. Clinical and Therapeutic Perspectives. Springer; 2019. <<https://doi.org/10.1007/978-3-030-02701-8>>
- (34) ONCOLOGY NEWS INTERNATIONAL; 1999. <<https://www.cancernetwork.com/view/nci-urges-chemo-rt-combination-invasivecervical-cancer>>
- (35) PEREZ CARLOS A. Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th ed.; 2018.
- (36) SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA (SEOR). Manual Práctico de Oncología Radioterápica. España; 2020.
- (37) ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS EB, THIGPEN JT, DEPPE G, MAIMAN MA, CLARKE-PEARSON DL, INSALACO S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for

locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.  
<<https://doi.org/10.1056/nejm199904153401502>>

- (38) LOGSDON MD, EIFEL PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:763-775.  
<[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00482-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00482-9)>
- (39) HAN K, MILOSEVIC M, FYLES A, PINTILIE M, VISWANATHAN AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):111-119. <<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>>
- (40) WESTIN SN, RALLAPALLI V, FELLMAN B, URBAUER DL, PAL N, FRUMOVITZ MM, RAMONDETTA LM, BODURKA DC, RAMIREZ PT, SOLIMAN PT. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546-551.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.034>>
- (41) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. [Online]; 2022.  
<[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)>
- (42) KITAGAWA R, KITAGAWA R, KATSUMATA N, SHIBATA T, KAMURA T, KASAMATSU T, NAKANISHI T, NISHIMURA S, USHIJIMA K, TAKANO M, SATOH T, YOSHIKAWA H. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2129-2135. <<https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.4391>>
- (43) CHUNG HC, DELORD JP, PERETS R, ITALIANO A, SHAPIRA-FROMMER R, MANZUK L, PIHA-PAUL S, XU L, JIN F, NORWOOD K, LEARY A. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):5522. <[DOI:10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.5522](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5522)>



# Cáncer de endometrio

**JOSÉ M. SAADI**

**JUAN PABLO CORTEZ**

**DIEGO ODETTO**

SECCIÓN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

El cáncer de endometrio es, en la Argentina, el segundo cáncer en frecuencia del tracto genital, después del cáncer de cuello uterino. Es una neoplasia predominantemente de la posmenopausia, que se presenta en el 80 % de los casos con episodios repetidos de metrorragia. Es importante el asesoramiento sobre los síntomas o situaciones por las cuales deben consultar. A las mujeres posmenopáusicas se les debe advertir sobre la importancia de la consulta médica temprana ante la presencia de sangrados vaginales. En países desarrollados es el cáncer ginecológico más frecuente. La tasas de incidencia en estos países representan 14,7 casos/100.000 mujeres con una mortalidad de 2,3/100.000 mujeres. La mayoría de los casos no se pueden prevenir, pero la reducción de factores de riesgo puede disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Es muy importante dar a conocer a todas las mujeres los factores de riesgo y síntomas del cáncer de endometrio.

## Palabras clave

Cáncer de endometrio; síntomas; factores de riesgo.

## Objetivos

- Describir las características generales de la enfermedad e identificar los factores de riesgo personales en cáncer de endometrio.

- Reconocer las manifestaciones clínicas y su metodología diagnóstica.
- Describir la forma de propagación y los estadios de la enfermedad.
- Definir los tumores de acuerdo a la clasificación de bajo o alto riesgo.
- Comprender el rol de la cirugía para la estadificación.
- Diferenciar las opciones terapéuticas para los diferentes estadios.

## Introducción

El cáncer de endometrio (CE) corresponde al tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados, donde ocurren casi dos tercios de todos los casos<sup>(2)</sup> y ocupa el sexto lugar en frecuencia a nivel mundial. En nuestro país, a pesar de las limitaciones en información estadística el cáncer de endometrio es el segundo tumor ginecológico más frecuente representando el 6 % de todos los cánceres en mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad varía de 1 a 30 casos por 100.000 mujeres en los países de todo el mundo, su frecuencia es mayor en mujeres menopáusicas, sin embargo existe la posibilidad de presentación en mujeres jóvenes asociada a causas como obesidad, exposición a terapias hormonales o al mayor conocimiento de ciertos síndrome genéticos/hereditarios que pueden predisponer a este tipo de tumor.

Alrededor del 75 % de las pacientes con cáncer de endometrio, presentan al momento del diagnóstico tumores en estadios iniciales, localizados en el útero, lo cual, en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), utilizada para estadificar estos tumores, son estadio I o II.

El 90 % de los cánceres de endometrio son esporádicos pero aproximadamente un 10 % tienen bases hereditarias, dentro de los cuales el Síndrome de Lynch ocupa el lugar más representativo de este subgrupo.<sup>(3)</sup>

La sobrevida a 5 años de estas pacientes es directamente proporcional al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, siendo del 91-74 % en estadios I-II, a 57 %-20 % en estadios III y IV respectivamente.<sup>(4)</sup> Esta sobrevida también se ve afectada dependiendo de las características histológicas del tumor como el tipo histológico y el grado histológico.

Desde el punto de vista fisiopatológico se distinguen dos tipos distintos de carcinomas de endometrio (**TABLA 1**):

- El **Tipo 1**, que representa al 70-80 % de los CE, cuyo tipo histológico más frecuente es el *carcinoma endometriode* (CEE), el cual se presenta como una neoplasia de bajo grado, diploides, receptores hormonales positivos, en mujeres obesas y expuestas al hiperestrogenismo. Estas suelen presentar un mejor pronóstico y se lo encuentra frecuentemente asociados con endometrios hiperplásicos.
- Los **Tipo 2** (20-30 %) cuyo tipo histológico más frecuente es el *carcinoma seroso* (CS) no endometriode, representan una neoplasia de alto grado, aneuploides, pobremente diferenciados, negativas a los receptores hormonales y asociadas con mayor riesgo de metástasis y con pronóstico desfavorable. Son tumores indiferenciados, que tienden a producir un engrosamiento excesivo del endometrio, aunque no es infrecuente que puedan diagnosticarse también con endometrios finos o atróficos.

Diferentes estudios demostraron que los tipos histológicos de bajo riesgo, como los adenocarcinomas endometrioides grado 1 y 2, presentan

una sobrevida a 5 años cercana al 90 %. De modo contrario, las pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo, tumores serosos, células claras, carcinosarcomas y endometrioides grado 3, presentan una sobrevida a los 5 años del 75 %, lo cual deja de manifiesto la agresividad de estas variantes de tumores.<sup>(6, 4, 32)</sup>

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Edad de presentación	Perimenopáusica	Postmenopáusica
Estimulación hormonal (estrogénica)	Presente	Ausente
Tipo histológico	Endometroide	Seroso papilar, células claras, carcinosarcomas
Grado nuclear	Bajo	Alto
Pronóstico	Bueno	Desfavorable
Alteraciones genéticas	- Mutación PTEN - Inestabilidad de microsatélites - Mutación K-ras	Mutación P53

TABLA 1

## Manifestación clínica

La principal manifestación clínica del cáncer de endometrio es el sangrado de la postmenopausia, a veces referida por la paciente como un flujo amarronado, este signo se presenta en el 90 % de las pacientes con cáncer de endometrio. No toda metrorragia de la postmenopausia es un cáncer de endometrio, las principales causas son la atrofia, endometritis, pólipos endometriales y sólo el 10-15 % de estas, corresponde a tumores de endometrio.

En mujeres en estado premenopáusico, en quienes la probabilidad de presentar cáncer de endometrio es menos frecuente, debe sospecharse ante la presencia de sangrados uterinos anormales que no responden a los tratamientos médicos de la metrorragia. Ante la presencia de un sangrado uterino anormal persistente en este subgrupo de mujeres, nos debe hacer sospechar la posibilidad de alguna patología del endometrio y obtener una biopsia de endometrio para confirmar el diagnóstico. No está de más aclarar que siempre debemos realizar un examen exhaustivo del cuello uterino para descartar cualquier patología a dicho nivel.

Otras formas menos comunes de presentación son: distensión abdominal, dolor pelviano o abdominal, piometra (colección purulenta dentro de la cavidad endometrial), tumoración pelviana, síntomas gastrointestinales inespecíficos, cambios en la función vesical o intestinal o hematometra. Cuando se presentan estos síntomas de compromiso de otros órganos o del peritoneo estamos en presencia de una situación más compleja en donde seguramente la enfermedad se encuentre en etapas más avanzadas a nivel local en la pelvis o a distancia.

## Diagnóstico

Ante una metrorragia de la postmenopausia, es recomendable realizar un exhaustivo interrogatorio, sobre las características de los síntomas y su momento de aparición:

- ¿Cuándo comenzó el sangrado? ¿Hubo factores desencadenantes, trauma?
- ¿Qué características tiene el sangrado: duración, postcoital, cantidad?



- Síntomas asociados: ¿dolor, fiebre, urinarios o gastrointestinales? ¿Qué medicación toma habitualmente (hormonas, anticoagulantes)?
- ¿Hay antecedentes familiares de cáncer de mama, colon y endometrio?
- ¿Cuál fue la fecha de última menstruación y de último control con PAP?

También en el momento de la consulta debemos considerar los factores de riesgos asociados a esta patología como ser:

- Edad. Postmenopausia
- Obesidad, hipertensión, diabetes mellitus (síndrome metabólico)
- Terapia de reemplazo hormonal sin oposición de progesterona
- Tamoxifeno
- Nuliparidad, infertilidad, anovulación crónica
- Antecedentes personales o hereditarios de cáncer de mama, ovario y colon
- Hiperplasia endometrial con atipia
- Cáncer hereditario colorrectal no polipoide

### **Métodos complementarios**

La ecografía ginecológica, especialmente la realizada por vía transvaginal, nos permite la evaluación del espesor de la línea endometrial. Su engrosamiento o su heterogeneidad puede ser predictivo de patología orgánica y hacer necesaria entonces la realización de una biopsia del endometrio (**FIGURA 1**). Por el contrario, ante endometrios lineales o finos (menores de 5 mm de espesor) la posibilidad de patología

orgánica es remota; sin embargo, ante la persistencia de los síntomas en esta situación obliga a obtener una biopsia.

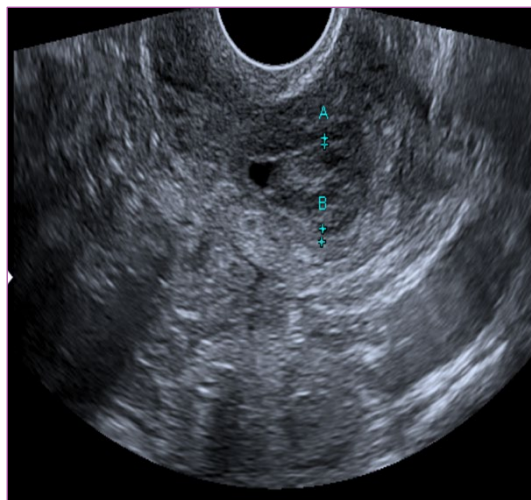


FIGURA 1. IMAGEN ECOGRÁFICA DEL ENDOMETRIO ENGROSADO Y HETEROGÉNEO

Ante la persistencia o repetición de los sangrados, siempre debe realizarse el estudio histológico del endometrio, independientemente del espesor de la línea endometrial, ya que algunos carcinomas (sobre todo los más indiferenciados) pueden presentarse con endometrios finos, como se describió previamente.

El raspado uterino total y fraccionado es el método clásico para realizar el diagnóstico. Es total porque involucra toda la cavidad uterina, y fraccionado porque se toman muestras separadamente del canal endocervical y del cuerpo uterino.

En este procedimiento quirúrgico, que se lleva a cabo bajo anestesia general, se efectúa el estudio completo del canal endocervical primero y, luego de la dilatación del orificio cervical interno, mediante la extracción de tejido endometrial mediante legrado de todas las caras de la cavidad endometrial. Permite el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque

tiene un pequeño porcentaje de falsos negativos, sobre todo cuando hay pequeños carcinomas que se ubican en pólipos o en sitios de la cavidad endometrial que pueden no ser incluidas en la toma de la muestra.

La biopsia transhisteroscópica es el método ideal (*gold standard*) de diagnóstico del cáncer de endometrio. Este procedimiento nos proporciona una visualización directa de la cavidad uterina mediante la introducción de una cámara en su interior a través del orificio cervical externo, permitiendo evaluar el canal endocervical y la cavidad uterina propiamente dicha. Esto nos facilita hacer una inspección detallada de toda la superficie endometrial y en el caso de encontrar lesiones en su interior, identificar y direccionar la toma de biopsia visualizándola (FIGURA 2). Esta maniobra nos permite disminuir la tasa de falsos negativos, ya que vamos directamente a biopsiar la lesión que estamos viendo en el momento. Generalmente puede ser realizada en el consultorio sin la necesidad de utilizar anestesia general, lo que simplifica el procedimiento y evita los riesgos de la anestesia general, o en casos en que la paciente sienta mucho dolor o la patología lo impida, se puede realizar con sedación en una sala de cirugía ambulatoria.

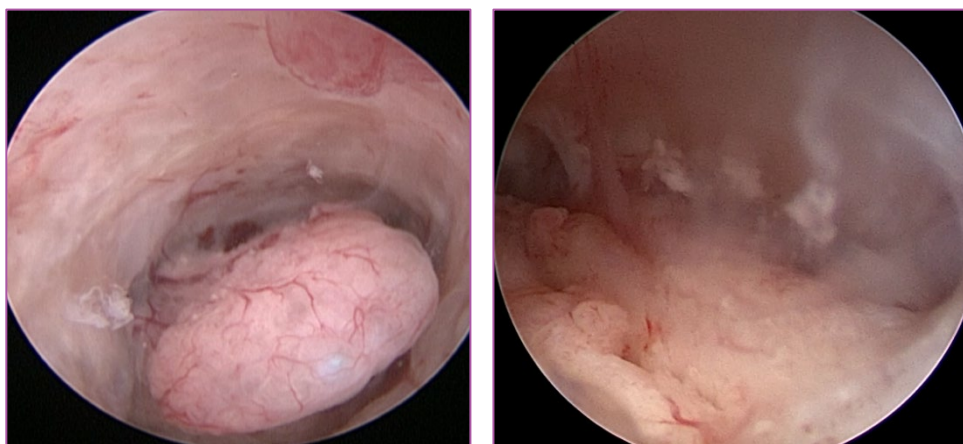


FIGURA 2. LESIONES SOSPECHOSAS OBSERVADAS POR HISTEROSCOPIA

Como describimos previamente, este tipo de tumor suele dar síntomas habituales que motivan a la consulta y con ello a la búsqueda del diagnóstico. Es por esto que los métodos de prevención o pesquisa para esta enfermedad no tienen valor específico. Es importante el asesoramiento sobre los síntomas o situaciones por las cuales deben consultar. A las mujeres posmenopáusicas se les debe advertir sobre la importancia de la consulta médica temprana ante la presencia de sangrados vaginales. Al grupo de pacientes con riesgo aumentado (antecedente de hiperplasia endometrial con atipias y cáncer hereditario colorrectal no polipoideo o síndrome de Lynch), en general se les aconseja la realización de una consulta con especialistas en asesoramiento genético para definir la posibilidad de realizar una anexohisterectomía total profiláctica una vez cumplida su paridad. En las pacientes de alto riesgo que desean conservar el útero, la única forma de conocer el estado del endometrio es mediante la realización de biopsias endometriales periódicas, aunque se debe aclarar que la recomendación de la realización repetida como método de pesquisa está más basada en opiniones de expertos que en evidencia de ensayos clínicos que demuestren su utilidad en mejorar la supervivencia.

### **Métodos complementarios luego de obtener el diagnóstico**

Una vez realizado el diagnóstico histológico y previo a planificar el tratamiento quirúrgico podemos utilizar los distintos métodos por imágenes para evaluar la pelvis, el abdomen, las áreas ganglionares y el tórax.

Desde hace varios años y aunque no todas las guías lo contemplen se recomienda la realización de estudios complementarios, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), marcadores tumorales

(CA-125), este último sólo en tumores de alto grado, para prever antes de la cirugía la posibilidad de enfermedad a distancia.

De los métodos por imágenes, la resonancia magnética brinda información de utilidad que permite la planificación del tratamiento. Debe informar el tamaño tumoral y la presencia y extensión de compromiso del miometrio (superficial o profunda), cuello uterino, vejiga, y/o recto así como la existencia de adenomegalias.

### **Tipos histológicos**

Con la realización de la biopsia endometrial vamos a llegar al diagnóstico histológico del cáncer de endometrio. Al momento de completar el tratamiento quirúrgico del cáncer endometrial confirmaremos el diagnóstico y obtendremos la información anatomopatológica adicional y definitivo como ser, tipo histológico, grado histológico, profundidad de invasión endometrial, invasión linfovascular (**FIGURA 3**).

Dentro de los tipos histológicos la forma más frecuente son la adenocarcinomas de tipo endometrioides, sin embargo existe una gran variedad de tumores que pueden afectar el endometrio, los cuales detallamos a continuación:

- Carcinoma endometroide
- Con diferenciación escamosa
- Velloglandular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma seroso papilar
- Carcinoma de células claras
- Tumor neuroendocrino de bajo y de alto grado
- Tumor carcinoide

- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Adenocarcinoma mixto
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma desdiferenciado



FIGURA 3. MACROSCOPÍA DE ÚTERO CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

## Forma de propagación de la enfermedad y factores de riesgo

Es importante conocer el mecanismo por el cual estos tumores pueden propagarse a nivel local y sistémico, debido a que de ello depende el adecuado manejo terapéutico. También el conocer el tipo de tumor, grado histológico, el tamaño tumoral y la profundidad de invasión nos permitirá considerar a los tumores como de bajo o alto riesgo.

A continuación describiremos la forma de propagación de la enfermedad.

## **Extensión directa**

Es la forma más común y da lugar a la penetración del tumor en profundidad dentro del miometrio (M). La invasión habitualmente es dentro del espesor de la pared, pudiendo llegar incluso hasta la serosa uterina. También puede extenderse hacia el cuello uterino, la vagina, los parametrios, las trompas, e inclusive hacia órganos vecinos.

## **Diseminación transtubárica**

Explicaría la presencia de células malignas y metástasis en el peritoneo que se encuentra en algunas pacientes con tumores aparentemente iniciales.

## **Diseminación linfática**

Es una forma habitual de propagación y responsable de la diseminación a los ganglios pelvianos como primer territorio de drenaje y hacia el área lumbo-aórtica. A pesar de que los canalículos linfáticos del fondo uterino pasan directamente a los ganglios lumbo-aórticos a través del ligamento infundibulopélvico, es raro encontrar metástasis en estos ganglios en ausencia de metástasis pelviana. Sin embargo, cuando se encuentran ganglios pelvianos metastásicos, es común también la presencia de metástasis en los ganglios lumbo-aórticos, lo que sugiere la diseminación simultánea de ambos grupos ganglionares. El estudio de los ganglios linfáticos es crucial para definir la extensión de la enfermedad como así también para planificar los tratamientos adyuvantes. El estudio ganglionar se realiza mediante la realización de linfadenectomías sistemáticas que incluyen los grupos ganglionares pelvianos y lumbo-aórticos en los casos de tumores que tienen riesgo de propagación ganglionar. Sin embargo, en

la actualidad este concepto de linfadenectomía sistemática ha sido reemplazado por la incorporación de la detección de ganglio centinela como predictor de compromiso ganglionar. Actualmente, la detección de los ganglios centinelas ha sido aceptada tanto para tumores de bajo como de alto riesgo. El argumento de la utilización del ganglio centinela consiste en lograr obtener la misma información diagnóstica con un método de menor morbilidad quirúrgica.

La técnica consiste en inyectar una sustancia de contraste (azul patente, tecnecio<sup>99</sup>, verde indocianina) en el cuello del útero, la cual se propaga por canalículos linfáticos, migrando posteriormente a los ganglios que componen el sistema de drenaje del útero. Los ganglios se tiñen con estas sustancias y son considerados los ganglios centinelas, o primeros ganglios de las cadenas ganglionares pertenecientes al órgano en estudio. El detectar correctamente el ganglio centinela en forma bilateral nos aportaría la misma información que la linfadenectomía sistemática. El estudio exhaustivo de estos ganglios centinelas por parte de los anatomopatólogos se conoce como ultraestadificación ganglionar, lo cual incluye múltiples cortes seriados de los ganglios para disminuir las posibilidades de falsos negativos. Este método es en la actualidad el más aceptado como parte de la estadificación ganglionar.

El beneficio de la búsqueda del ganglio centinela es que podemos obtener la misma información con cirugías de menor complejidad y morbilidad.

### **Diseminación hematógena**

Es responsable de la propagación a sitios distantes; los pulmones son los más comúnmente afectados. Otros órganos mucho menos frecuentes



donde se pueden encontrar metástasis son el hígado, el cerebro y los huesos.

## Factores pronósticos

El estadio de la enfermedad es el principal factor pronóstico de la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, hay otros factores independientes que tienen importancia pronóstica, y su conocimiento es importante para planificar la adecuada estrategia terapéutica.

El pronóstico adverso asociado a los factores uterinos está, en gran parte, mediado por el tipo histológico, el grado nuclear, la profundidad de invasión al miometrio y el compromiso ganglionar.

Hay una importante correlación entre el grado histológico y la penetración miometrial con el pronóstico. A mayor grado nuclear y mayor penetración miometrial, aumenta la posibilidad de metástasis en los ganglios pelvianos, lumbo-aórticos y anexos, así como también la posibilidad de citología peritoneal positiva; asimismo, durante el seguimiento aumentan la probabilidad de recidivas vaginales y metástasis a distancia.

Los tipos histológicos no habituales, sobre todo el seroso papilar y el carcinoma de células claras, se asocian con un peor pronóstico, aun sin invasión profunda del miometrio. La supervivencia en estos grupos de pacientes es claramente diferente de la supervivencia observada en los carcinomas endometrioides, incluso con el mismo estadio. Un porcentaje elevado de estas pacientes presentan enfermedad extendida al momento de la estadificación. Se disemina más rápidamente, con una mayor tendencia a presentar metástasis en el abdomen superior.

## Estadificación y tratamiento

La estadificación del cáncer de endometrio es, desde 1988, una estadificación anatomoquirúrgica. Esto implica la realización de un procedimiento quirúrgico primario con la realización de anexohisterectomía más el estudio ganglionar, ya sea con el estudio de los ganglios centinelas o completando una linfadenectomía como se explicará más adelante. De estos procedimientos se obtendrá el material para tener la información necesaria para estadificar la enfermedad y definir tratamientos definitivos.

En la actualidad, y luego de numerosos estudios prospectivos randomizados que demostraron la misma eficacia terapéutica que la vía convencional, el abordaje puede ser completado tanto por vía convencional como laparoscópica o mini-invasiva, para pacientes con esta patología. En el caso de contar con la posibilidad de poder realizar este procedimiento por abordaje de mínima invasión (laparoscópico o robótico), es la vía de elección actualmente, ya que presenta claras ventajas, permitiendo una más rápida recuperación posoperatoria, con menor pérdida hemática durante la cirugía, menor tiempo de hospitalización, y una más pronta reincorporación de la paciente a sus actividades habituales.<sup>(25)</sup>

Entre todas las entidades que proponen sub clasificar los estadios (TABLA 2), las dos más utilizadas en el mundo son la estadificación de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y la AJCC (American Joint Committee on Cancer).

ESTADIO	ESTADIFICACIÓN AJCC	ESTADIFICACIÓN FIGO	DESCRIPCIÓN
I	T1 N0 M0	I	Tumor limitado al útero. Posibilidad de invasión de glándulas endocervicales pero no al tejido conectivo (estroma) cervical (T1)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IA	T1a N0 M0	IA	Tumor que infiltra menos del 50 % del miometrio (T1a)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IB	T1b N0 M0	IB	Tumor que infiltra más del 50 % del miometrio, sin propagarse más allá de la pared uterina (T1b)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
II	T2 N0 M0	II	Tumor limitado al útero que compromete el estroma cervical (T2)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
III	T3 N0 M0	III	El tumor se ha propagado por fuera del útero (T3)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IIIA	T3a N0 M0	IIIA	El tumor se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio o los ovarios (T3a)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IIIB	T3b N0 M0	IIIB	El tumor se ha propagado a la vagina o a los parametrios (T3b)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)

ESTADIO	ESTADIFICACIÓN AJCC	ESTADIFICACIÓN FIGO	DESCRIPCIÓN
IIIC1	T1-T3 N1, N1mi o N1a M0	IIIC1	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3)  También se ha propagado a los ganglios linfáticos de la pelvis (N1, N1mi, o N1a), pero no hacia los lumbo-aórticos, ni a sitios distantes (M0)
IIIC2	T1-T3 N2, N2mi o N2a M0	IIIC2	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3)  También se ha propagado a los ganglios para-aórticos (N2, N2mi, o N2a), pero no a sitios distantes (M0)
IVA	T4 Cualquier N M0 0		El cáncer se ha propagado al revestimiento interior del recto o de la vejiga (referida como la mucosa) (T4)  Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N), pero no se ha propagado a sitios distantes (M0)
IVB	Cualquier T Cualquier N M1	IVB	El tumor se ha propagado a ganglios linfáticos inguinales, a la parte superior del abdomen, al epiplón o a órganos distantes (M1)  El tumor puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a otros ganglios linfáticos (Cualquier N)

TABLA 2

De acuerdo con los resultados de la valoración prequirúrgica y los hallazgos iniciales de la evaluación intraoperatoria, podrán definirse distintas situaciones con estrategias diferentes:

- Enfermedad aparentemente localizada en el cuerpo uterino
- Enfermedad extendida al cuello uterino
- Presencia de enfermedad extrauterina
- Tipos histológicos desfavorables

Otra clasificación interesante y práctica es la propuesta por la European Society of Medical Oncology (ESMO), quienes definen grupos de riesgos basándose en estadio FIGO, profundidad de la invasión miometrial, grado de diferenciación tumoral, tipo de tumor e invasión del espacio linfovascular (IELV). Este modelo intenta predecir de tener compromiso ganglionar de acuerdo al tipo de riesgo, como así también, definir el pronóstico y la terapéutica adyuvante de acuerdo a dicho riesgo (TABLA 3).

CLASIFICACIÓN ESMO	
Bajo	Estadio I A G1-2 (tipo I) sin IELV
Intermedio-Bajo	Estadio I B G1-2 (tipo I) sin IELV
Intermedio-Alto	Estadio IA G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV positivo
Alto	Estadio IB G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio II Estadio III (tipo 1) sin enfermedad residual Cánceres Tipo 2
Avanzado	Estadio III con Lesión Residual Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto (E Iva)
Metastásico	Estadio IVB

TABLA 3

## Clasificación molecular

Una clasificación reciente tiene que ver con el estudio molecular que permite estratificar los tumores por el número de mutaciones, pudiendo predecir sensibilidad a la inmunoterapia (antiPDL-1) y aportando también información pronóstica. En la práctica clínica se están usando tres técnicas inmunohistoquímicas (p53, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) y una molecular (mutaciones en POLE) con intención de hacer una aproximación pronóstica de los distintos tumores.

---

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	
<b>POLE/ultramutado (5-7 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Número de mutaciones muy elevado</li><li>- Morfología endometriode</li><li>- Disregulación de la vía de PIK3/AKT</li><li>- Tumores de buen pronóstico</li></ul>
<b>MSI/hipermutado (28-30 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Número de mutaciones alta</li><li>- En su mayoría endometrioides</li><li>- Mutación en algunos de los genes de reparación del DNA</li><li>- Pronóstico intermedio</li></ul>
<b>Copy-number low (39 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumores con escasa variación del número de copias</li><li>- Carga mutacional baja</li><li>- Endometrioides o histologías mixta</li><li>- Pronóstico intermedio</li></ul>
<b>Serous-like/p53 abn (23-26 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumores con elevada variación del número de copias</li><li>- Carga mutacional muy baja</li><li>- Histologías: serosa, células claras, carcinosarcoma y algún endometriode</li><li>- Tumores con pronóstico desfavorable</li></ul>

---

## Tratamiento en enfermedad aparentemente localizada en el cuerpo uterino

El tratamiento quirúrgico primario del cáncer de endometrio consiste en la extirpación del útero y los anexos y en el estudio de los ganglios linfáticos cuando corresponde (FIGURA 4).

La indicación de la linfadenectomía estará determinada por diferentes posibilidades de propagación al retroperitoneo. De acuerdo con esto, se distinguen dos grupos: *Grupo de bajo riesgo* (menos del 5 % de riesgo de metástasis ganglionares). Constituido por los adenocarcinomas endometrioides bien diferenciados o G1 (de acuerdo con la valoración anatomopatológica inicial, corroborada por la biopsia por congelación de la pieza quirúrgica) y cuando hay invasión miometrial superficial (M0: tumores limitados al endometrio, o M1: infiltración que no supera el 50 % del espesor del miometrio). Este grupo es el más numeroso en la casuística general de los cánceres de endometrio, y son tumores de buen pronóstico. La propagación del tumor a los ganglios linfáticos es muy baja (menor al 5 %), por lo tanto la realización de linfadenectomía sistemática en este subgrupo debería ser evitada. Sin embargo, en la actualidad existe una tendencia a realizar la detección de ganglio centinela en esta población para tratar de tener información ganglionar. Como lo expresamos previamente con esta modalidad de estudio ganglionar, obtendremos la información necesaria con una cirugía menos cruenta. Existe un consenso global a estudiar el compromiso ganglionar en este subgrupo de pacientes con la detección de los ganglios centinelas (FIGURA 6), ya que nos proporciona información diagnóstica y nos orientará a planificar un tratamiento adyuvante en el caso que los ganglios se encuentren afectados.

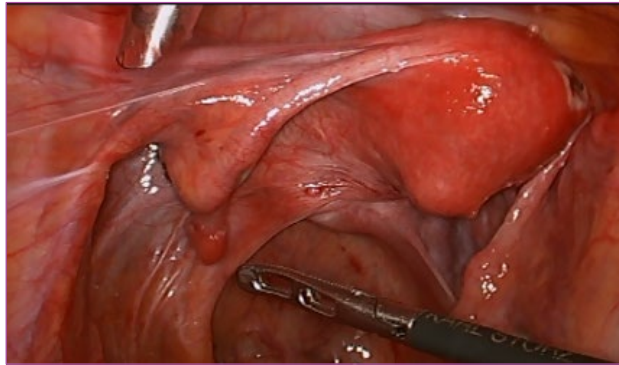


FIGURA 5. ANEXOHIISTERECTOMÍA TOTAL

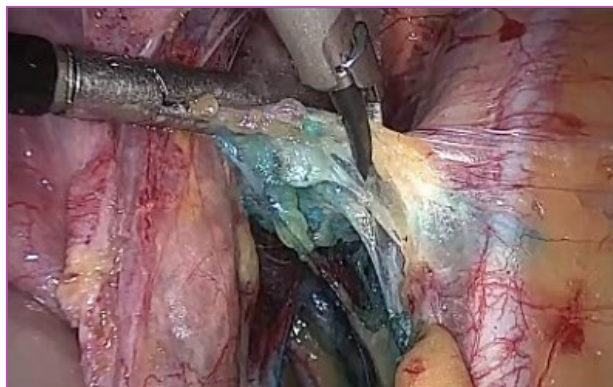


FIGURA 6. RESECCIÓN DE GANGLIOS CENTINELAS

*Grupo de alto riesgo.* Constituido por los adenocarcinomas endometrioides más indiferenciados (G2 y G3), por los tipos histológicos desfavorables, o aquellos tumores en los que, al momento de la AHT, se compruebe infiltración miometrial profunda (M2, mayor del 50 % del espesor del miometrio). En todos estos casos, por mayor probabilidad de tener ganglios positivos, se debe realizar linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, o en centros que estén familiarizados con la técnica de ganglio centinela, solo la identificación de estos ganglios, es suficiente. El valor de la linfadenectomía sistemática (FIGURA 7), desde el punto vista terapéutico, tiene un rol discutido.



Sin embargo, el conocer el estado ganglionar nos ayuda a conocer la extensión de la enfermedad y poder realizar tratamientos acordes o «a medida». Es por ello que el estudio ganglionar tiene un fin diagnóstico para evitar tratamientos que lleven a sobre o sub tratamientos, por ejemplo: si tienen sus ganglios histológicamente negativos (son la gran mayoría), evitar una irradiación pelviana sistemática innecesaria. En estos casos solamente se les indica como tratamiento adyuvante la irradiación de la cúpula vaginal (braquiterapia) con la finalidad de disminuir la tasa de recidivas vaginales.

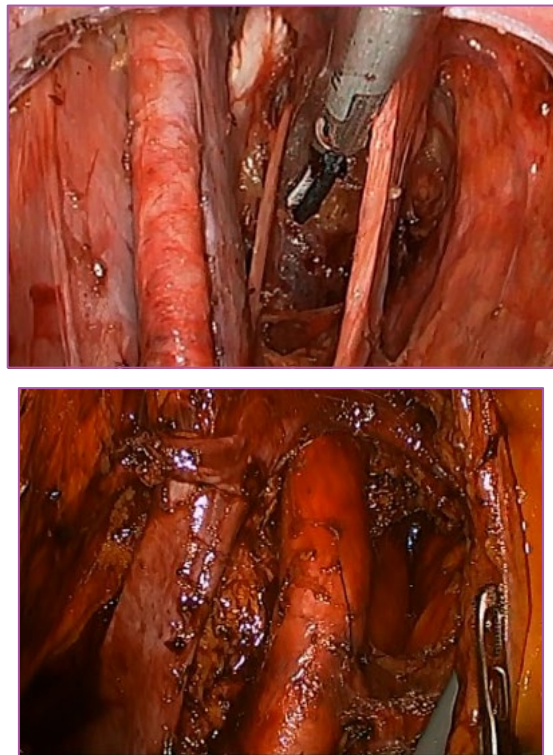


FIGURA 7. LINFADENECTOMÍA PELVIANA Y LUMBO-AÓRTICA

Los grupos de alto riesgo con ganglios positivos o que por algún motivo fueron tratados sin la realización de la linfadenectomía deberán recibir en forma sistemática radioterapia pelviana posoperatoria.

Los casos que por contraindicaciones clínicas no fueron sometidos a ningún tipo de cirugía son tratados con radioterapia externa más braquiterapia primaria. Esta alternativa ofrece resultados terapéuticos menos eficaces.

## **Enfermedad extendida al cuello uterino**

La extensión del tumor al cuello uterino puede sospecharse, en ocasiones, por el examen físico, pero será a través de la biopsia o legrado del canal endocervical, con histeroscopia o sin ella, que se realiza el diagnóstico.

En los casos de estadio II (enfermedad extendida al cuello), cuando hay factibilidad quirúrgica de acuerdo con el riesgo de la paciente o si el diagnóstico de compromiso del cuello fue hecho en la evaluación preoperatoria, está indicada la anexohisterectomía total, con el estudio de los ganglios linfáticos ya sea con linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica o mediante la detección de ganglios centinelas.

Cuando no fuera factible realizar la histerectomía total, o el diagnóstico del compromiso cervical es un hallazgo de la evaluación intraoperatoria de la pieza de AHT, deberá completarse la linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, y se agregarán al esquema terapéutico radioterapia pelviana y braquiterapia vaginal posoperatoria para lograr un mejor control local de la enfermedad (disminución de las recidivas pelvianas).

Los casos en los que no sea factible el tratamiento quirúrgico se tratan con radioterapia primaria completa (radioterapia pelviana externa y braquiterapia vaginal).

## Presencia de enfermedad extrauterina

En el caso de confirmarse durante la cirugía la presencia de enfermedad extrauterina (metástasis en ovarios o trompas, implantes peritoneales, etc.) deberá efectuarse, además de la citorreducción quirúrgica completa (resección de toda la enfermedad macroscópica visible), la linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica, ya que una importante proporción de estas pacientes pueden tener también metástasis ganglionares. El tratamiento adyuvante en estos casos incluye la realización de tratamiento sistémico sumado luego a radioterapia sobre las zonas donde se encontraba el tumor (pelvis ± cadenas lumbo-aórticas).

## Tipos histológicos desfavorables

En los tipos histológicos seroso papilar y de células claras, por la forma especial de propagación de estos tumores, está indicada la realización de una estadificación quirúrgica más amplia, tanto a nivel peritoneal como extraperitoneal. Ésta implica, además de la AHT con la linfadenectomía pelviana y lumboaórtica, el agregado de una exploración exhaustiva del hemiabdomen superior, con la realización de la omentectomía, la exploración de las cúpulas diafragmáticas y la toma de biopsias peritoneales múltiples. La mayoría de estas pacientes, aun sin enfermedad propagada, son candidatas a recibir tratamientos adyuvantes posoperatorios tales como quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambas. Algunas excepciones a realizar tratamientos adyuvantes en esta población de pacientes son casos de tumores confinados al útero con tumores superficiales (M0) o sin tumor residual en la pieza operatoria (tumores en pólipos que fueron extirpados en la biopsia inicial).

## Tratamiento médico conservador de la fertilidad

El cáncer de endometrio puede presentarse en mujeres jóvenes; un 14 % en menores de 45 años y un 5 % en menores de 40. Esta circunstancia hace que el manejo conservador en estadios iniciales, se haya planteado como una posibilidad razonable pero con riesgos potenciales, al retrasar el tratamiento convencional definitivo. La paciente debe ser correctamente asesorada sobre los riesgos y beneficios de completar un tratamiento preservador de la fertilidad. Si bien los resultados oncológicos son aceptables (60-85 % de respuesta completa) cuando se preserva la fertilidad, son inferiores a los tratamientos estándares para tratar esta patología (histerectomía total).

Para este tratamiento debemos seleccionar a la paciente, es decir que no cualquier paciente que presente un cáncer de endometrio en edad reproductiva puede conservar su útero.

Las siguientes son condiciones absolutas para contemplarlo:

- Pacientes menores de 40 años con deseos de fertilidad
- Tipo histológico endometriode o mucinoso G1
- Descartar enfermedad extrauterina y eventual asociación con cáncer de ovario sincrónico (11 %) (TAC, RMN y eventual laparoscopia pre-tratamiento)
- Confirmar: Estadio I G1 (raspado uterino fraccionado e histeroscopia), sin sospecha de invasión miometrial profunda por RMN
- Posibilidad de seguimiento estricto
- Solicitud de tratamiento conservador y consentimiento informado

## Tratamiento y seguimiento

Los tratamientos más utilizados son con:

- Medroxiprogesterona 500 mg /día, o
- Megestrol 160 mg/día, durante 12 semanas a 12 meses
- SIU (sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) durante al menos 12 meses

A los 3 y a los 6 meses se evaluará con histeroscopia y biopsia de endometrio.

En pacientes no respondedoras debe instaurarse el tratamiento quirúrgico estándar.

En pacientes respondedoras, evaluar con la paciente la realización del tratamiento quirúrgico luego de completar su paridad.

En mujeres que por diversas circunstancias no desean aún el embarazo se aconseja endoceptivos con progesterona o ACO con progestágenos solos, no existiendo suficiente evidencia de ausencia de riesgo.

## Recurrencia y seguimiento

Una vez completado el tratamiento primario de la enfermedad, las pacientes entran en la etapa de seguimiento. El objetivo de este seguimiento en el tiempo va a ser, además del diagnóstico de las recurrencias, el diagnóstico de posibles complicaciones del tratamiento. También es muy importante en esta etapa la contención psicológica.

En cuanto a las recidivas, se deberá realizar su detección temprana, con la finalidad de la aplicación de una terapéutica de rescate, cuyo objetivo último es mejorar la supervivencia o, por lo menos, disminuir la morbilidad secundaria a la recurrencia.

En el momento de elaborar una estrategia de seguimiento, es importante el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Deben conocerse los sitios donde se presentan las recidivas, sus formas de presentación, el tiempo de ocurrencia y la posibilidad de terapéuticas de rescate eficaces.

Además de la metodología diagnóstica eficaz y la frecuencia de su utilización, debemos tener presentes ciertos aspectos negativos del seguimiento, como la angustia y preocupación que produce en las pacientes la realización de los controles. Los falsos resultados positivos de los distintos estudios nos llevan a indicar estudios complementarios y nos pueden llevar también a implementar terapéuticas innecesarias con el consiguiente aumento de la morbilidad.

De los distintos datos de la literatura se desprende que la tasa de recaídas global del cáncer de endometrio es de alrededor del 13 % (entre tasas mínimas, hasta del 20 %). Si consideramos los grupos de bajo riesgo esta se reduce al 1-3 %.

Del total de las recidivas, el 33 % son exclusivamente locales a nivel pelviano, el 57 % presentan metástasis a distancia y el 10 % una combinación de ambas.

En los casos de recurrencias, el 80 % o más de las recaídas ocurren durante los tres primeros años.

Sólo un 37 % de las recaídas son asintomáticas, de las cuales el 82 % son detectadas por el examen físico y el 18 % por otros métodos.

Aproximadamente el 65 % de las recidivas son sintomáticas (dolor, sangrado), por lo que se detectan igualmente, independientemente de la estrategia de seguimiento empleada.

Con respecto a la supervivencia después de la recaída, es muy superior en las pacientes con recidivas pelvianas (vaginales) comparadas con las que se producen a distancia, sobre todo en aquellas pacientes sin radioterapia previa. Globalmente considerando, el 50 % de las pacientes con recidivas vaginales pueden ser curadas con el tratamiento posterior (radioterapia, cirugía o ambas). Las pacientes con metástasis a distancia tienen un mal pronóstico, independientemente del tiempo de su detección. Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, huesos e hígado. Para estas pacientes se utilizan tratamientos quimioterápicos a base de taxanos, platino y antraciclinas.

Por lo tanto, una estrategia de seguimiento racional, consistiría en:

- Evaluación clínica general con examen pelviano y rectal cada 3-6 meses durante dos años, luego cada seis meses por los siguientes 2-3 años. Las pacientes de bajo riesgo (< 3 % del riesgo de recidivas) podrían ser seguidas cada 6-12 meses
- Educación de las pacientes en cuanto a la aparición de síntomas o signos de recurrencia (aproximadamente 65 % son sintomáticas)
- Investigación dirigida a los síntomas
- Citología vaginal cada seis meses durante dos años, luego anualmente (escaso nivel de evidencia para su recomendación)

No hay evidencia respecto de que las estrategias de seguimiento intensivas, con múltiples intervenciones diagnósticas rutinarias (ecografías, tomografías, RM, etc.), mejoren la supervivencia. Estos estudios serán solicitados sobre la base de los factores de riesgo de la enfermedad y la sintomatología clínica de la paciente.

En las pacientes asintomáticas, únicamente el examen físico mostró ser de utilidad para la detección de las recidivas.

Debemos tener en cuenta que muchas veces el ginecólogo oncólogo es el médico de cabecera de estas pacientes, por lo que debe realizarles el control general de su salud y la pesquisa de otras patologías oncológicas asociadas, como el cáncer de mama y colon.

## Conclusión

El cáncer de endometrio es, en la Argentina, el segundo cáncer en frecuencia del tracto genital, después del cáncer de cuello uterino. Es una neoplasia predominantemente de la posmenopausia, que se presenta en el 80 % de los casos con episodios repetidos de metrorragia. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante la biopsia, y la forma histológica más frecuente es el adenocarcinoma endometroide. La estadificación es quirúrgica, y el tratamiento es generalmente quirúrgico. El 75 % de los casos se diagnostican en el estadio I, y la tasa de supervivencia a los cinco años suele ser superior al 95 %.

## Bibliografía

- (1) TORRE LA, ISLAMI F, SIEGEL RL, WARD EM, JEMAL A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444-457. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-0858>>
- (2) COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>



- (3) SJÖGREN LL, MØRCH LS, LØKKEGAARD E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25–35. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>>
- (4) ESPOSITO K, CHIODINI P, CAPUANO A, BELLASTELLA G, MAIORINO MI, GIUGLIANO D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28–36. <<https://doi.org/10.1007/s12020-013-9973-3>>
- (5) LUO J, BERESFORD S, CHEN C, CHLEBOWSKI R, GARCIA L, KULLER L, REGIER M, WACTAWSKI-WENDE J, MARGOLIS KL. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1432–1439. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.407>>
- (6) RYAN NAJ, GLAIRE MA, BLAKE D, CABRERA-DANDY M, EVANS DG, CROSBIE EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019; 21(10):2167–2180. <[doi:10.1038/s41436-019-0536-8](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8)>
- (7) BOKHMAN JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–17. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)>
- (8) CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK AD, AKBANI R, LIU Y, SHEN H, GORDON ROBERTSON A, PASHTAN I, SHEN R, BENZ CC, YAU C, LAIRD PW, DING L, ZHANG W, MILLS GB, KUCHERLAPATI R, MARDIS ER, LEVINE DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <<https://doi.org/10.1038/nature12113>>
- (9) SANDERSON PA, CRITCHLEY HOD, WILLIAMS ARW, ARENDS MJ, SAUNDERS PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232–254. <[doi:10.1093/humupd/dmw042](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042)>
- (10) XIONG J, XIONG J, HE M, JACKSON C, OU JJ, SUNG CJ, BREESE V, STEINHOFF MM, RUHUL QUDDUS M, TEJADA-BERGES T, LAWRENCE WD. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1231–1236. <<https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31829ea82f>>
- (11) MANGIONI C, DE PALO G, MARUBINI E, DEL VECCHIO M. Surgical pathologic staging in apparent stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3(6):373–384. <<https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1993.03060373.x>>
- (12) CREASMAN WT, ODICINO F, MAISONNEUVE P, BELLER U, BENEDET JL, HEINTZ AP, NGAN HY, PECORELLI S. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(Suppl 1):79–118. <[https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(03\)90116-0](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(03)90116-0)>

- (13) GAL D, RECIO FO, ZAMUROVIC D, LEON TANCER M. Lymphovascular space involvement— A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1991;42(2):142–145. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90334-2](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90334-2)>
- (14) ALCÁZAR JL, GASTÓN B, NAVARRO B, SALAS R, ARANDA J, GUERRIERO S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e86. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86>>
- (15) KOLHE S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health.* 2018;10:127–136. <<https://doi.org/10.2147/ijwh.s98579>>
- (16) SGO CLINICAL PRACTICE ENDOMETRIAL CANCER WORKING GROUP, BURKE WM, ORR J, LEITAO M, SALOM E, GEHRIG P, OLAWAYE AB, BREWER M, BORUTA D, VILLELLA J, HERZOG T, ABU SHAHIN F, SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385–392. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>>
- (17) OTERO-GARCÍA MM, MESA-ÁLVAREZ A, NIKOLIC O, BLANCO-LOBATO P, BASTA-NIKOLIC M, MENÉNDEZ DE LLANO-ORTEGA R, PAREDES-VELÁZQUEZ L, NIKOLIC N, SZEWCZYK-BIEDA M. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging.* 2019;10(1):19. <<https://doi.org/10.1186/s13244-019-0696-8>>
- (18) BOGANI G, GOSTOUT BS, DOWDY SC, MULTINU F, CASARIN J, CLIBY WA, FRIGERIO L, KIM B, WEAVER AL, GLASER GE, MARIANI A. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8):1685–1693. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001076>>
- (19) AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Corpus uteri. In: *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 403.
- (20) FREEMAN SJ, ALY AM, KATAOKA MY, ADDLEY HC, REINHOLD C, SALA E. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics.* 2012;32(6):1805–1827. <<https://doi.org/10.1148/rg.326125519>>
- (21) ROSSI EC, KOWALSKI LD, SCALICI J, CANTRELL L, SCHULER K, HANNA RK, METHOD M, ADE M, IVANOVA A, BOGESS JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384–392. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30068-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30068-2)>

- (22) ABU-RUSTUM NR, ALEKTIAR K, IASONOS A, LEV G, SONODA Y, AGHAJANIAN C, CHI DS, BARAKAT RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714–718. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.055>>
- (23) FRUMOVITZ M, PLANTE M, LEE PS, SANDADI S, LILJA JF, ESCOBAR PF, GIEN LT, URBAUER DL, ABU-RUSTUM NR. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1394–1403. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30448-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30448-0)>
- (24) JANDA M, GEBSKI V, DAVIES LC, FORDER P, BRAND A, HOGG R, JOBLING TW, LAND R, MANOLITSAS T, NASCIMENTO M, NEESHAM D, NICKLIN JL, OEHLER MK, OTTON G, PERRIN L, SALFINGER S, HAMMOND I, LEUNG Y, SYKES P, NGAN H, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer. *JAMA.* 2017;317(12):1224–1233. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.2068>>
- (25) WALKER JL, PIEDMONTE MR, SPIRTOS NM, EISENKOP SC, SCHLAERTH JB, MANNEL RS, SPIEGEL G, BARAKAT R, PEARL ML, SHARMA SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331–5336. <<https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3248>>
- (26) MARIANI A, DOWDY SC, CLIBY WA, GOSTOUT BS, JONES MB, WILSON TO, PODRATZ KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):11–18. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.023>>
- (27) EUSCHER E, SUI D, SOLIMAN P, WESTIN S, RAMALINGAM P, BASSETT R, MALPICA A. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37:242–251. <<https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000415>>
- (28) TODO Y, KATO H, KANEUCHI M, WATARI H, TAKEDA M, SAKURAGI N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375:1165–1172. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62002-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62002-x)>
- (29) COLOMBO N, PRETI E, LANDONI F, CARINELLI S, COLOMBO A, MARINI C, SESSA C, ESMO GUIDELINES WORKING GROUP. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi33–vi38.  
<<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>>

- (30) ASTEC/EN.5 STUDY GROUP, BLAKE P, SWART AM, ORTON J, KITCHENER H, WHELAN T, LUKKA H, EISENHAEUER E, BACON M, TU D, PARMAR MKB, AMOS C, MURRAY C, QIAN W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9658):137–146.  
<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61767-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61767-5)>
- (31) NOUT RA, SMIT VTHBM, PUTTER H, JÜRGENLIEMK-SCHULZ IM, JOBSEN JJ, LUTGENS LCHW, VAN DER STEEN-BANASIK EM, MENS JWM, SLOT A, STENFERT KROESE MC, VAN BUNNINGEN BNFM, ANSINK AC, VAN PUTTEN WLJ, CREUTZBERG CL, PORTEC STUDY GROUP. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9717):816–823.  
<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62163-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62163-2)>
- (32) DE BOER SM, POWELL ME, MILESHKIN L, KATSAROS D, BESSETTE P, HAIE-MEDER C, OTTEVANGER PB, LEDERMANN JA, KHAW P, D'AMICO R, FYLES A, BARON MH, JÜRGENLIEMK-SCHULZ IM, KITCHENER HC, NIJMAN HW, WILSON G, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-1285.  
<[doi:10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X)>
- (33) BARLIN JN, PURI I, BRISTOW RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1):14–18.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.04.005>>
- (34) HUH WK, STRAUGHN JR JM, MARIANI A, PODRATZ KC, HAVRILESKY LJ, ALVAREZ-SECORD A, GOLD MA, McMEEKIN DS, MODESITT S, COOPER AL, POWELL MA, MUTCH DG, NAG S, ALVAREZ RD, COHN DE. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(4):886–889. <<https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00858.x>>
- (35) FLEMING GF. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol.* 2007;25(20):2983–2990.  
<<https://doi.org/10.1200/jco.2007.10.8431>>
- (36) WESTIN S, SUN C, BROADDUS R, PAL N, NATH V, URBAUER D, SCHMELER K, LU K, BODURKA D, JOHNSTON T. Prospective phase II trial of the Levonorgestrel Intrauterine System (Mirena) to treat complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrioid

endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):S9.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.016>>

- (37) PAL N, BROADDUS RR, URBAUER DL, BALAKRISHNAN N, MILBOURNE A, SCHMELER KM, MEYER LA, SOLIMAN PT, LU KH, RAMIREZ PT, RAMONETTA L, BODURKA DC, WESTIN SN. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):109–116. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002390>>
- (38) MAGGIORE ULR, MARTINELLI F, DONDI G, BOGANI G, CHIAPPA V, EVANGELISTA MT, LIBERALE V, DITTO A, FERRERO S, RASPAGLIESI F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):e57. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e57>>
- (39) MCCONECHY MK, DING J, CU CHEANG M, WIEGAND K, SENZ J, TONE A, YANG W, PRENTICE L, TSE K, ZENG T, McDONALD H, SCHMIDT AP, MUTCH DG, McALPINE JN, HIRST M, SHAH SP, LEE CH, GOODFELLOW PJ, BLAKE GILKS C, HUNTSMAN DG. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2012;228(1):20–30. <<https://doi.org/10.1002/path.4056>>
- (40) BILLINGSLEY CC, COHN DE, MUTCH DG, STEPHENS JA, SUAREZ AA, GOODFELLOW PJ. Polymerase  $\epsilon$  (POLE) mutations in endometrial cancer: Clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015;121(3):386–394. <<https://doi.org/10.1002/cncr.29046>>



# Cáncer de mama

**ROBERTO CASTAÑO**

**FEDERICO BIANCHI**

**MARÍA JOSÉ CODONI**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA, MASTOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL ALEMÁN DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. El cáncer de mama causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. Esta afirmación de la OMS permite enfatizar la importancia del diagnóstico temprano de una patología cuyo órgano diana permite accesibilidad desde la clínica y la metodología diagnóstica. En Argentina, ocupa el segundo lugar en frecuencia, seguido por el cáncer de colon, pulmón, cérvix y tiroides. Sin duda que los programas de detección para el cáncer ginecológico y mamaria deben estimularse y realizarse. Las políticas de salud pública no pueden postergar ni omitir estas intervenciones y, de esa forma, aspirar a una mejor calidad de vida de las mujeres afectadas.

## Palabras clave

Cáncer de mama; diagnóstico; programas.

## Introducción

En los últimos treinta años se evidenciaron progresos respecto a la detección, diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer de mama. El cáncer como entidad nosológica es el resultado de una o más alteraciones moleculares. Estas anormalidades resultan de una variedad de factores externos, así como de condiciones hereditarias. Tal fue el avance en el conocimiento molecular y genético del cáncer de mama, que permitió desarrollar estudios que determinan las características de cada cáncer, pudiendo de esta manera calcular el riesgo de recurrencia, así como la respuesta frente a determinados tratamientos quimioterápicos. Estos adelantos se vieron reflejados también en el desarrollo de terapéuticas dirigidas a blancos moleculares más específicos, permitiendo el desarrollo de terapias personalizadas.

## Epidemiología

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer y el más prevalente entre las mujeres en los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo. En Argentina, ocupa el segundo lugar en frecuencia, seguido por el cáncer de colon, pulmón, cérvix y tiroides. Los últimos datos arrojados por GLOBOCAN, junto al Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca) del Instituto Nacional del Cáncer (INC) indican que en el año 2018 se produjeron 21.558 casos nuevos y 6.380 muertes.

## Factores de riesgo

El cáncer de mama depende de la suma de eventos que interactúan entre sí para facilitar el crecimiento celular descontrolado. Muchos son los factores que se han identificado como de riesgo.

### Edad y sexo

La incidencia aumenta claramente hasta los 45-50 años con un *plateau* a los 75-80 años, donde se observa un leve descenso. Los cambios en la curva de incidencia, muy probablemente se asocian a los cambios hormonales que acontecen en ese período (menopausia).

El cáncer de mama es cien veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

### Nivel socio-económico

Mujeres provenientes de estratos socio-económicos más altos tienen mayor riesgo de cáncer de mama. Este no constituye un factor de riesgo independiente, sino que la influencia del nivel educacional, ocupacional y económico, repercute sobre el patrón reproductivo en lo que respecta al número de embarazos, edad de primera concepción, edad de la menarca y utilización del screening mamográfico.

### Índice de masa corporal (IMC)

Ejerce influencias opuestas sobre la mujer pre y post menopáusica. Un IMC mayor a 29 kg/m<sup>2</sup>, así como el aumento de peso en la mujer postmenopáusica se asocia con un mayor riesgo. Esto se explicaría por los mayores niveles de estrógeno circulantes, debido a la mayor conversión



periférica. En contraposición, existe una relación inversamente proporcional entre la obesidad y el cáncer de mama en la premenopaúsica. Se debería a la asociación fisiológica entre un IMC alto y la irregularidad en los ciclos menstruales.

### **Edad de inicio de la menarca y menopausia**

Los factores reproductivos que mayor impacto tienen sobre el riesgo de cáncer de mama son: edad de la menarca, del primer parto y de inicio de la menopausia. El inicio de la menarca a una edad temprana se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, observándose que por cada dos años de atraso en el inicio de la menarca, hubo un 10 % en la reducción de cáncer de mama. La menarca temprana, la menopausia tardía y las irregularidades en los ciclos menstruales, impactan en la exposición a los estrógenos endógenos a lo largo de la vida reproductiva de la mujer

### **Paridad**

Mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo comparadas con aquellas que ya tuvieron partos, con un riesgo relativo de 1,2 a 1,7. El efecto protector del embarazo que llega a término resulta ya que la glándula mamaria recién completa su desarrollo con la lactancia. Esta última fase de diferenciación celular, que se inicia durante el embarazo y continúa durante el puerperio, es la que tiene un efecto protector. Un primer embarazo a mayor edad, significaría un mayor riesgo que en una mujer nulípara, debido a que una estimulación proliferativa sobre una célula que ya inició su diferenciación y se encuentra en una fase más avanzada del desarrollo celular, es más propensa a errores de transcripción y replicación genética que pueden

conducir a la activación de oncogenes o bien la inactivación de genes supresores.

### **Lactancia**

La lactancia tiene un efecto protector que depende tanto de su duración como del efecto asociado a la paridad, pudiendo ser mayor para aquellas pacientes premenopaúsicas y con antecedentes de familiar de primer grado con cáncer de mama. Los mecanismos que explicarían el efecto protector, serían el retraso en la reanudación de los ciclos menstruales, así como el incremento en los niveles de prolactina endógena, responsable de la disminución de la producción de estrógeno.

### **Densidad mamaria**

Independientemente que la mama densa dificulta la detección de ciertas lesiones en la mamografía, es un factor que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Varios estudios mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de cuatro a cinco veces en pacientes con mamas mamográficamente densas, comparadas con pacientes de similar rango etario, con mamografías con densidad normal.

### **Factores hormonales exógenos**

La utilización de este tipo de terapéutica por un período prolongado, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. La terapia hormonal exógena combinada con estrógeno y progesterona, por un período menor a los tres años en pacientes que previamente fueron tratadas con estrógeno solo, no mostró un incremento del riesgo de cáncer

de mama, pero sí una evaluación mamográfica más dificultosa. Existe evidencia que sugiere que un inicio temprano de la terapia hormonal de reemplazo presenta un mayor riesgo de cáncer de mama que si es iniciado cinco años posteriores a instaurada la menopausia.

### **Exposición a radiación ionizante**

La exposición a radiación ionizante a nivel torácico en edad temprana se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de mama. Si bien la edad de mayor riesgo es en la etapa prepuberal (10-14 años), también es importante en pacientes de hasta 45 años. La evidencia no es clara respecto a la exposición a niveles bajos de radiación, como en el caso de estudios imagenológicos (mamografía, radiografía de tórax, tomografía computada).

### **Historia familiar**

El antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado corresponde únicamente al 15-20 % de mujeres con diagnóstico de la enfermedad. El riesgo asociado al antecedente de un familiar de primer o segundo grado materno o paterno, es modulado por la edad de diagnóstico, tanto de la paciente, como del familiar. El riesgo de cáncer de mama para una mujer con un familiar de primer grado, se incrementa 1,8 veces, con dos familiares de primer grado aumenta 2,93. El riesgo puede ser 2,9 veces mayor en pacientes con familiares con cáncer diagnosticado a una edad menor a 30 años y únicamente 1,5 veces si el familiar de primer grado era mayor a 60 años.

## Mutaciones genéticas

Se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, causada por la suma de interacciones entre factores del medio ambiente y factores hereditarios. La acción de los mismos a lo largo de la vida, son los que, en última instancia, conducen a la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos. El antecedente de cáncer en la familia continúa siendo el factor de riesgo con mayor peso. Las formas familiares comprenden aproximadamente el 20 % de la totalidad de los cánceres de mama y se caracterizan por poseer una patogénesis muy distinta a los así llamados esporádicos y en donde la susceptibilidad genética juega un rol determinante.

Si bien es cierto que muchos de los genes implicados en el cáncer de mama familiar no han sido aún identificados, aproximadamente la mitad de los cánceres familiares son producidos por mutaciones en las líneas germinales de los supresores de tumores, implicados en la corrección de errores de lectura del ADN y ARN. Dentro de estos genes se incluyen al BRCA 1 y BRCA 2 y otros genes supresores de tumores que se asocian a síndromes familiares como el p53, PTEN y el ATM. Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores de tumores clásicos, donde la copia deficiente de uno de los alelos ya es suficiente como evento predisponente, pero se requiere la pérdida del alelo *wild-type* para el desarrollo de cáncer de mama. Hasta el momento existen identificadas más de 1.000 mutaciones distintas de los genes BRCA 1 y BRCA 2, resultando la mayoría de ellos en la síntesis de proteínas truncadas, que por su parte conducen a una inestabilidad genómica. El cáncer de mama familiar tiene características inmunofenotípicas y genéticas distintivas comparadas con el cáncer de mama esporádico. Aquellos tumores asociados a mutación en el BRCA 1 suelen ser tumores más agresivos, con diagnóstico a edad más temprana,

alto grado tumoral, receptores de estrógeno y progesterona negativos y un alto índice de proliferación tumoral. Los tumores con mutación del BRCA 2, presentan mayor polimorfismo en la expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, así como también características moleculares similares a las encontradas en el cáncer de mama esporádico.

### **Características del cáncer de mama hereditario**

La mayoría de los cánceres de mama y ovario hereditarios se asocian con la mutación de dos genes de supresión BRCA 1 y BRCA 2. Con menor frecuencia el cáncer de mama se debe a otros síndromes hereditarios como el de Li Fraumeni y el de Cowden (se asocian con mutaciones en los genes TP53 y PTEN respectivamente), el síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario no polipoideo), el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de ataxia-telangiectasia.

El riesgo de cáncer de mama para portadoras de mutación del gen BRCA 1 y BRCA 2 es del 55-85 % y 50-85 % respectivamente. La edad promedio de diagnóstico es más temprano para el BRCA 1 que para el BRCA 2 (43 vs. 47 años). Tienen a su vez un riesgo elevado de cáncer de mama secundario. La tasa de recurrencia de cáncer contralateral a los 5 y 10 años es del 11-20 % y 25-27 %, respectivamente.

### **Cáncer de mama en el hombre**

Para aquellos hombres portadores de mutaciones en los genes BRCA 1 el incremento del riesgo de cáncer de mama no está definido, no así para portadores de mutación del BRCA 2, donde el riesgo no supera el 10 %. Es importante tener presente que el riesgo de cáncer de mama para aquellos no portadores de mutación es de aproximadamente el 0,1 %.

## Cáncer de ovario

El riesgo de cáncer de ovario es mayor en pacientes portadores de mutación BRCA 1 que BRCA 2. El riesgo acumulativo a los 70 años de cáncer de ovario se estima en 40-50 % y 10-25 %, respectivamente. La edad promedio de diagnóstico de cáncer de ovario, en pacientes portadoras de mutación del BRCA 1 y BRCA 2, fue de 52 y 62 años respectivamente.

## Carcinoma *in situ*

### Neoplasia lobulillar

Las lesiones marcadoras de riesgo se categorizan en tres grupos: *lesiones no proliferativas*, *lesiones proliferativas sin atipia* y *lesiones proliferativas con atipia*. Se incluyen a la hiperplasia ductal atípica (HDA), la atipia epitelial plana (AEP) y al carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS). Estas lesiones son consideradas de alto riesgo porque se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, no así lesiones premalignas ya que el cáncer puede desarrollarse en cualquier sitio de la mama y no necesariamente en el lugar de la atipia. Es por ello que ante la presencia de estas lesiones de alto riesgo, el foco debe estar puesto en el estricto seguimiento y las estrategias de reducción de riesgo y no necesariamente en el tratamiento de la lesión local.

El carcinoma lobulillar *in situ* es una lesión no invasiva de los lóbulos y conductos terminales de la mama. La mayoría de las veces representa un hallazgo incidental. No se considera una lesión precursora del cáncer invasor. La importancia del CLIS clásico radica en que es un indicador de riesgo de cáncer de mama lobulillar o ductal invasor bilateral, a diferencia del CLIS pleomórfico que es considerada una real lesión precursora. La identificación del subtipo pleomórfico es de suma importancia, debido a

que las características nucleares, la necrosis y la presencia de calcificaciones hacen que la diferenciación con el carcinoma ductal *in situ* se torne muchas veces problemática. Al igual que con el CLIS clásico, el diagnóstico de CLIS pleomórfico mediante biopsia por punción, amerita una resección quirúrgica. Sin embargo, la identificación de un CLIS pleomórfico en contacto con el margen tumoral, independientemente de la histología obtenida por punción, es indicación de resección a fin de obtener un margen negativo.

## **Alternativas terapéuticas**

### **Control**

El estricto control de aquella paciente con CLIS, así como para cualquier paciente con riesgo aumentado de cáncer de mama, es una opción válida. El seguimiento en estas pacientes debe ser de por vida, ya que el riesgo de cáncer de mama persiste en forma indefinida.

### **Quimioprevención**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), tamoxifeno y raloxifeno, tienen un efecto antiestrogénico sobre la glándula mamaria, reduciendo la proliferación de las células epiteliales. La eficacia como quimioprevención en pacientes de alto riesgo (incluidas aquellas con CLIS) se demostró en varios estudios randomizados.

### **Tamoxifeno**

Los resultados de varios estudios mostraron una significativa reducción del riesgo de cáncer de mama invasor receptores hormonales positivo con la administración de tamoxifeno por un lapso de 5 años, en pacientes de alto riesgo (antecedentes de CLIS y con un riesgo estimado a cinco años de más de 1,66 según el modelo de Gail). El estudio más representativo fue el

NSABP P1, que mostró una tasa de desarrollo de carcinoma invasor en pacientes con CLIS tratadas con tamoxifeno de 6 vs 12/1.000 respecto a las que no lo recibieron. Sin embargo, ninguno de los estudios demostró una reducción en la mortalidad asociada a cáncer de mama. Si bien el tamoxifeno se aprobó para la prevención de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo, incluyendo a aquellas con CLIS, tiene una limitada aceptación por los efectos adversos asociados, principalmente en aumento de incidencia de cáncer de endometrio y los eventos tromboembólicos. Otros efectos adversos incluyen las tuforadas, hiperplasia endometrial, miomas y pólipos. A la hora de decidir una terapéutica muchas mujeres perciben estos efectos como muy importantes comparado al beneficio que obtienen con el tratamiento.

### **Raloxifeno**

Demuestra una reducción en el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo, incluyendo aquellas con CLIS. El estudio STAR, que comparó los dos agentes (tamoxifeno vs raloxifeno), mostró que ambos son igual de efectivos en la reducción de la incidencia de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo. Sin embargo, el raloxifeno no fue igual de efectivo en el cáncer de mama *in situ*. Fue aprobado en los EEUU para la prevención de la osteoporosis y la reducción de riesgo de cáncer de mama invasor en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo. Es una alternativa al tamoxifeno para las pacientes postmenopáusicas que además necesitan tratamiento por osteoporosis.

### **Tratamiento radiante**

No existe bibliografía que avale el tratamiento radiante en pacientes con CLIS pleomórfico.



## **Carcinoma ductal *in situ***

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas confinadas a los conductos y lobulillos de la mama. Si bien puede manifestarse por derrame hemático por pezón y aún por nódulo palpable en el 85-90 % de los casos el diagnóstico se realiza por la biopsia de microcalcificaciones sospechosas.

La incidencia aumentó significativamente debido a la introducción de la mamografía como método de *screening*. El riesgo de CDIS aumenta con la edad, por lo que es poco frecuente su diagnóstico en mujeres menores de 30 años. La incidencia de 0,6/1.000 en mujeres de 40 a 49 años y 1,3/1.000 en mujeres de 70 a 84 años y el riesgo de muerte es muy bajo, con un porcentaje estimado de 1,9 % en 10 años.

El principal objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir el desarrollo del carcinoma invasor. La propuesta terapéutica incluye el tratamiento quirúrgico local, la radioterapia y tratamiento hormonal adyuvante.

### **Tratamiento quirúrgico local**

#### ***Tratamiento conservador***

La mayoría de las pacientes con CDIS son candidatas para el tratamiento conservador, siempre que la lesión tumoral se limite a un cuadrante. El criterio del tamaño de la lesión es relativo y depende en gran medida de la relación volumen tumoral/volumen mamario. La obtención de márgenes histológicamente negativos es otra condición que debe cumplirse al realizar un tratamiento conservador. La multicentricidad clínica y/o radiológica sugiere la preferencia de la mastectomía.

### **Margen tumoral**

El espesor del margen es un determinante importante en la recurrencia local de CDIS. Se recomienda un espesor de 1-2 mm para pacientes a las que se le va a administrar radioterapia. En pacientes en las cuales luego de una segunda resección no se logra obtener márgenes sanos, es prudente la realización de la mastectomía.

### **Ganglio centinela**

La biopsia del ganglio centinela no es mandatoria en pacientes con diagnóstico de CDIS. El compromiso de los ganglios de la axila es excepcional, aún en pacientes con lesiones multifocales extensas de alto grado, siendo este menor del 5 % (en realidad se trataría de carcinomas invasores inadvertidos). La evaluación del ganglio centinela debe considerarse en aquellas pacientes a las que se realizará una mastectomía por extensión de la lesión, debido a que el 10-20 % de estas pacientes tienen una patología invasora inadvertida.

### **Mastectomía**

Si bien la mastectomía en el CDIS logra una excelente sobrevida global con tasa de recurrencia local de menos del 1 %, es un tratamiento por demás agresivo, con una alta morbilidad. Por otro lado, el tratamiento conservador presenta una menor morbilidad, pero el riesgo de recurrencia local es mayor. Ambas ofrecen una curación del 98 % a diez años.

### **Tratamiento radiante**

La radioterapia luego de la resección amplia reduce el riesgo de recurrencia local de lesiones *in situ* e invasoras. En un meta-análisis realizado por **GOODWIN** y cols., de los cuatro estudios más importantes (NSABP B-17, EORTC 10853, UKCCR y SweDCIS), se evaluó el rol de la radioterapia en casi 4.000 pacientes, concluyendo que existe una

reducción significativa de recaída/recurrencia en la mama ipsilateral en pacientes tratadas con radioterapia vs las que no han recibido terapia radiante.

La radioterapia constituye un pilar en el tratamiento conservador y si bien para aquellas pacientes con un único foco pequeño de CDIS de bajo grado, con márgenes de resección negativos, la radioterapia podría omitirse, no existen estudios prospectivos, randomizados, que avalen esta conducta.

### **Tratamiento sistémico**

El rol del tratamiento sistémico para pacientes con CDIS es aún discutido. El único tratamiento que fue estudiado es la hormonoterapia con tamoxifeno. El NSABP B-24, incluyó una población de 1.804 pacientes con CDIS, tratadas con resección amplia y radioterapia que fueron randomizadas a tamoxifeno (20 mg diario por cinco años) vs placebo. Con un seguimiento de 13 años se observó que el tamoxifeno reduce los eventos de recaída/recidiva de la mama ipsilateral, como contralateral. El estudio UK/ANZ realizado por el United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKKCCR) incluyó 1.701 mujeres tratadas por CDIS, que fueron randomizadas a recibir: exéresis amplia sola; resección amplia y radioterapia; resección amplia y tamoxifeno y resección amplia + radioterapia + tamoxifeno. Con un seguimiento promedio de 53 meses, no hubo un beneficio significativo en la rama tamoxifeno vs placebo, en el desarrollo de cáncer de mama invasor homolateral (6 vs 4 %). En un análisis posterior con un seguimiento de 12,7 años, el uso del tamoxifeno aún no se asociaba con una reducción significativa de cáncer de mama invasor ipsilateral, pero sí con una reducción significativa del riesgo de recurrencia de CDIS ipsilateral, así como de un nuevo cáncer de mama contralateral. Un meta-análisis realizado por **PETRELLI** y cols. a partir de los

dos estudios arriba mencionados, concluyó que el agregado de tamoxifeno a la cirugía + radioterapia reduce significativamente el riesgo de recaída homolateral de cáncer invasor, y de carcinoma *in situ*. El tamoxifeno no demostró reducir la mortalidad específica por cáncer de mama ni la mortalidad global, cuando se lo asocia al tratamiento local por CDIS.

### **Estado de los receptores hormonales**

Aproximadamente el 50-70 % de los CDIS expresan receptores para estrógeno y/o progesterona. El potencial beneficio del tamoxifeno de acuerdo al estado hormonal fue evaluado en el estudio NSABP B-24. El beneficio aparenta estar limitado a pacientes que expresan receptores hormonales. En estas pacientes, el uso del tamoxifeno se asoció a una reducción significativa del 40 % de recurrencia de cáncer de mama invasor comparado con la rama placebo. No hubo beneficio en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la determinación de los receptores hormonales en toda paciente con CDIS. Para aquellas pacientes con mastectomía, especialmente bilateral, el riesgo de recaída es muy bajo, por lo que el tratamiento con tamoxifeno no sería necesario. Por el contrario, en pacientes con tratamiento conservador, que expresan receptores hormonales, el tamoxifeno es una opción razonable para la prevención de la recurrencia homolateral. El estudio UK/ANZ demostró que el tamoxifeno no puede reemplazar al tratamiento radiante e impresiona tener un efecto sumatorio en el control local.

## Carcinoma microinvasor

Se define, según la American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC), como aquel carcinoma invasor de la mama sin evidencia histológica de ningún foco invasor mayor a 1 mm.

La mayoría de las veces es diagnosticado dentro del contexto de un CDIS, en donde pequeños focos de células tumorales han atravesado la membrana basal e invadido el estroma. Raramente se asocia con el CLIS y el tipo histológico predominante es el ductal. La incidencia del carcinoma microinvasor parece haber aumentado a la par del CDIS, debido principalmente a la introducción de programas de *screening*. No obstante, se trata de una entidad poco frecuente que abarca aproximadamente el 1 % de la totalidad de los cánceres de mama.

## Carcinoma invasor: clasificación histológica de la OMS

### Carcinoma ductal infiltrante, sin otra especificación (SOE) o de tipo no especial (NOS)

Comprende el 75-85 % de los cánceres de mama. Es un grupo heterogéneo de tumores que no corresponden a un tipo en particular, es decir que no puede ser clasificado en ninguna variante especial. Estos tumores, al igual que los demás subtipos, son infrecuentes antes de los 40 años. Los casos de cáncer familiar asociados con mutaciones del gen BRCA 1 suelen ser carcinomas ductales NOS, con rasgos medulares, los asociados a mutaciones del BRCA 2, son frecuentemente carcinomas ductales NOS de alto grado, márgenes tumorales pujantes y conteo mitótico inferior a los cánceres esporádicos. En un 80 % de los casos está asociado a un carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y este componente puede ser

extensivo. Alrededor del 70-80 % de los casos expresan positividad para receptores de estrógeno y entre 15-30 % son Her2neu positivos.

### **Carcinoma de tipo mixto**

Corresponde a los tumores que presentan menos de un 50 % de carcinoma ductal infiltrante NOS y el restante una forma especial de carcinoma mamario, como por ejemplo un carcinoma de tipo mixto que combine carcinoma ductal y lobulillar infiltrante.

### **Carcinoma pleomórfico**

Es una variante de carcinoma ductal infiltrante NOS, constituido por células tumorales gigantes, bizarras y pleomórficas o un adenocarcinoma con diferenciación escamosa. Estos tumores son de alto grado histológico (GH3), generalmente negativos para receptores hormonales. Las células pleomórficas gigantes son positivas para marcadores epiteliales como CKAE1 AE3 y EMA.

### **Carcinoma lobulillar infiltrante**

Es una forma especial de carcinoma, asociado frecuentemente a CLIS (66 %), constituido por células neoplásicas individuales no cohesivas, dispuestas en patrón lineal simple o dispersas en un estroma fibroso. Representa el 5 al 15 % de los carcinomas mamarios, se presenta como masas palpables y mayor multicentricidad, con una incidencia contralateral de 8 a 19 %.

El carcinoma lobulillar pleomórfico corresponde a una variante distintiva que exhibe marcada atipia y pleomorfismo nuclear, a diferencia de la forma clásica.

El análisis de la e-caderina negativa en estos tumores es importante en el diagnóstico diferencial con otros tipos histológicos. Usualmente son positivos para receptores hormonales y negativos para el Her2neu (salvo las variantes pleomórficas).

### **Carcinoma tubular**

Las formas puras constituyen menos del 2 % de los carcinomas invasores. Están asociados frecuentemente a CDIS, neoplasias lobulares y atipia epitelial plana. Son positivos para receptores hormonales y negativos para Her2neu. Es de pronóstico favorable.

### **Carcinomas mucinosos**

Son tumores caracterizados por producción de mucina extra e intracelular. Incluyen carcinoma mucinoso (coloide o gelatinoso), cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso de células columnares y carcinoma de células en anillo de sello.

### **Carcinoma papilar invasor y micropapilar**

Este tumor constituye el 2 % de los carcinomas mamarios, más frecuente en mujeres postmenopáusicas. Macroscópicamente son bien circunscriptos. Con frecuencia se asocian con carcinomas intraductales papilares. Son usualmente positivos para receptores hormonales y negativos para Her2neu.

## Carcinomas metaplásicos

Reúne un grupo heterogéneo de neoplasias, caracterizadas por una mezcla de adenocarcinoma con áreas dominantes fusocelulares, escamosas y/o diferenciación mesenquimática (con componentes específicos metaplásicos condroide, óseo y otras variantes de carcinosarcoma). Además pueden darse formas puras fusocelulares o escamosas. Expresan focalmente marcadores epiteliales (citoqueratinas) y son usualmente receptores negativos. El diagnóstico diferencial es importante con tumores metastásicos, fibromatosis y tumor phylodes. Son en general de mal pronóstico.

## Clasificación molecular del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con diversidad de características fenotípicas, compuesta por diversos subtipos biológicos con un comportamiento distintivo y una respuesta terapéutica variada. Se han logrado identificar así, subtipos de cáncer de mama con características muy diferentes entre sí:

- Subtipos que expresan receptores hormonales para estrógeno y progesterona (luminal A y luminal B)
- Subtipos que no expresan receptores hormonales para estrógeno y progesterona (el *basal-like*, Her2 positivo y el *normal-like*)
- Subtipo denominado *claudin-low* (bajo en claudinas)

### Subtipo luminal

Se denominan luminales debido a la similitud que existe en los patrones de expresión entre este tipo de tumores y el epitelio de la mama



normal. Son típicamente positivos para citoqueratinas 8 y 18. Son los subtipos más comunes y abarcan la mayoría de los cánceres de mama estrógeno positivos.

### **Tumores luminal A**

Conforman el 40 % del total de los cánceres de mama. Se asocian con un alto nivel de expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno, tienen una baja expresión del Her2 y de genes relacionados a la proliferación celular.

### **Tumores luminal B**

Constituyen alrededor del 20 % del total de los cánceres de mama. Presentan una expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno menor, pero no ausente, expresión variable del Her2 y una alta expresión del grupo de genes de proliferación. Este subtipo de tumores tiene un peor pronóstico que los tumores luminal A.

### **Subtipo Her2 positivo**

Corresponden aproximadamente al 15 % de los cánceres de mama y se definen por presentar una alta expresión del grupo de genes para Her2, así como del grupo de genes asociados a la proliferación celular y una baja expresión del cluster luminal. Presentaban un pobre pronóstico previo a la era de la terapia antiHer2, mejorando actualmente con el tratamiento dirigido.

### **Subtipo *basal-like***

Denominados así por su similitud en la expresión a las células basales del epitelio, corresponden aproximadamente al 15-20 % de los tumores de mama. Se caracterizan por presentar negatividad para receptores de estrógeno, progesterona y Her2. Estas características llevaron a llamarlos tumores triple negativos. Sin embargo, no deben ser considerados sinónimos, ya que si bien la mayoría de los tumores *basal-like* son triples negativos y la mayoría de los tumores triple negativos son *basal-like*, existe una discrepancia de hasta un 30 % entre ambos métodos de clasificación.

Los tumores *basal-like* son tumores con una alta expresión del grupo de genes asociados a la proliferación celular, son en su mayoría de alto grado. Presentan también una alta expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como de citoquinas epiteliales 5, 14 y 17. Una característica es la frecuente asociación a la mutación concomitante del BRCA 1. Aproximadamente el 80 % de los cánceres de mama en pacientes con el gen BRCA 1 mutado, son del tipo *basal-like*.

### **Subtipo bajo en claudinas**

Se encuentra agrupado dentro de los tumores triples negativos no *basal-like*, que son poco frecuentes y se definen por la expresión de genes de transición epidérmica-mesenquimática con características similares a las *stem-cell*. La característica principal es la baja a nula expresión de genes de adhesión epitelial célula a célula (claudina 3, 4 y 7 y la E-caderina).

## Clasificación TNM del cáncer de mama

El sistema de estadificación TNM (tamaño tumoral, compromiso ganglionar y presencia de metástasis a distancia) es un sistema internacionalmente aceptado, utilizado para la estadificación de la gran mayoría de los cánceres y que tiene como propósito establecer estándares de tratamiento y determinar pronóstico.

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement 1.0-1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

\* Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition.

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

\* Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively  
 \*The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.  
 \*\*cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

## Tratamiento quirúrgico

### Tratamiento conservador en el cáncer de mama

Se entiende por tratamiento conservador a la resección local de la lesión, seguido del tratamiento radiante sobre el volumen mamario restante, con la finalidad de erradicar la enfermedad microscópica residual.

### Criterios de selección para la cirugía conservadora

Es importante determinar los riesgos y beneficios que implica la cirugía conservadora comparado con la mastectomía, en lo que respecta a la morbilidad, resultado estético, riesgo de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad.

El tamaño tumoral por sí solo no constituye una contraindicación absoluta para la cirugía conservadora; sin embargo, es de crucial importancia evaluar el tamaño tumoral en relación con el volumen de la mama.

La presencia de un componente intraductal extensivo es un indicador de que la extensión de la lesión puede ser mayor a la clínicamente evidenciable, pero no por eso constituye una contraindicación.

La presencia de retracción del pezón, areola o parénquima mamario, no son necesariamente un signo de enfermedad localmente avanzada y no constituyen una contraindicación para la cirugía conservadora. Sin embargo, si va a ser mandatoria la resección de parte del pezón y/o areola para poder obtener márgenes libres, entonces cabe replantear la estrategia quirúrgica.

El compromiso ganglionar axilar no es una contraindicación para la cirugía conservadora.

La edad y los antecedentes familiares no contraindican una cirugía conservadora. La enfermedad del tejido conectivo es una contraindicación relativa que se debe evaluar en cada caso.

Las contraindicaciones absolutas para la cirugía conservadora son: enfermedad multicéntrica; microcalcificaciones malignas difusas en la mamografía; antecedente de radioterapia previa; primer trimestre de embarazo; imposibilidad de obtener márgenes negativos.

### **Márgenes quirúrgicos**

La evaluación de los márgenes es un factor determinante para la realización de una cirugía conservadora, debido al riesgo de recurrencia local. Se considera como margen macroscópico suficiente a 0,5-1 mm de tejido sano circundante a la lesión. La confirmación en el estudio diferido de un margen comprometido es indicación de reintervención y ampliación. Si bien no existe una definición estándar de margen insuficiente, se recomienda la ampliación en aquellos casos con margen inferior a 2 mm. Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consideran al margen menor a 1 mm como insuficiente, pero no mandatorio de ampliación si se encuentra en el límite fibroglandular de la mama (pared torácica o piel). En aquellos casos de margen insuficiente en donde la ampliación no es posible, cobra valor la aplicación de un *boost* de radioterapia de refuerzo en dicha área, ya que demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia local.

## Ganglio centinela

Se denomina «ganglio centinela» al primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en verse afectado por las células neoplásicas provenientes de dicho tumor. El estado patológico de los ganglios linfáticos centinelas axilares representa en cierta medida el estado de los restantes. Los ganglios centinelas libres de tumor predicen que los no centinelas también lo están. Por otro lado, los ganglios centinelas positivos pueden acompañarse o no de enfermedad ganglionar adicional.

Pueden utilizarse dos agentes localizadores para identificar al ganglio centinela. El colorante vital azul (azul de isosulfan al 1 % o el azul patente) se inyecta en la región periareolar intraoperatorio antes de incidir la piel y luego se realiza un suave masaje mamario continuo durante 5 a 10 minutos. A su vez puede emplearse, en forma aislada o en conjunto, un radiocoloide, como el sulfuro coloide marcado con tecnecio. Se considera como ganglio centinela cualquier ganglio/s teñidos de azul, ganglio/s no teñidos pero con canalículo linfático aferente azul y ganglio/s con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces la basal *in vivo*.

Una vez resecaado el o los ganglios identificados, se envía para su procesamiento histopatológico diferido. De acuerdo con el resultado (positivo o negativo) se procederá a decidir el posterior tratamiento axilar.

El ganglio centinela se identifica en el 96 % de los casos y predice el estado de los ganglios axilares restantes en más del 95 % de los casos. La tasa de falsos negativos reportada originalmente es del 5-10 %.

Las metástasis en el ganglio centinela pueden clasificarse:

- **Células tumorales aisladas:** presencia de hasta 200 células, o bien un conglomerado celular no mayor a 0,2 mm, en un único corte histológico ganglionar.
- **Micrometástasis:** metástasis entre 0,2 mm y 2 mm. Es considerada axila positiva y si bien pareciera ser indicativo de peor pronóstico, existen estudios que mostraron una muy baja, e incluso ninguna reducción de la supervivencia en pacientes con micrometástasis vs aquellas sin ella.
- **Macrometástasis:** metástasis mayor a 2 mm.

Existe consenso frente a las siguientes situaciones:

- *Pacientes con ganglio centinela negativo*, no tienen indicación de linfadenectomía.
- *Pacientes con presencia de células tumorales aisladas* son consideradas negativas y no tienen indicación de linfadenectomía.
- *Pacientes con micro o macrometástasis en más de tres ganglios*, tienen recomendación de linfadenectomía.

La controversia se presenta ante la presencia de micro o macrometástasis en menos de tres ganglios centinela. En aproximadamente el 60 % de los casos, el ganglio centinela es el único sitio tumoral, que asciende al 90 % en el caso de las micrometástasis. Estas observaciones llevaron a especular sobre la real necesidad de la linfadenectomía en un subgrupo de pacientes con menos de tres ganglios centinela positivos. En el estudio ACOSOG Z-0011, que evaluó la necesidad de linfadenectomía axilar en pacientes T1 o T2, axila clínicamente negativa



y con menos de tres ganglios centinelas positivos, con un seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencia significativa en la supervivencia ni en la recurrencia local en ambas ramas (ectomía del ganglio centinela + linfadenectomía vs centinela sólo). La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fue similar en ambas ramas (91,1 % vs 92,5 % y 82,2 % vs 83,9 % respectivamente). La tasa de recurrencia axilar fue similar en ambas ramas (0,5 y 0,9 respectivamente). A raíz del escaso beneficio en el control regional y la baja tasa de eventos, la linfadenectomía puede omitirse en el subgrupo de paciente con tumores T1, axila clínicamente negativa, con menos de tres ganglios centinela positivos y que van a realizar radioterapia sobre volumen mamario total, especialmente las que son receptores hormonales positivos.

### **Linfadenectomía axilar**

Dentro del espacio axilar, los ganglios axilares se dividen en tres niveles. Los del primer nivel están localizados por fuera y abajo del pectoral mayor, los ganglios del segundo nivel, por debajo de la vena axilar y del pectoral menor y los del tercer nivel, hacia la cara interna del pectoral menor, contra la pared torácica. La resección de los ganglios del 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> nivel, permiten obtener suficiente información para lograr una adecuada estadificación axilar. Las metástasis en el 3<sup>er</sup> nivel ganglionar, suceden en el 1 % de las pacientes con niveles 1 y 2 negativos. En la paciente con axila clínicamente negativa, la resección de los dos primeros niveles resulta adecuada. De evidenciarse metástasis ganglionares macroscópicas durante el acto operatorio, deben ser reseçadas para mantener un adecuado control local de la enfermedad.

## Tratamiento adyuvante

### Radioterapia

La radioterapia constituye un pilar esencial en el tratamiento del cáncer de mama, principalmente en pacientes sometidas a un tratamiento conservador. Actualmente existen técnicas de tratamientos radiantes conformados (3D) que adaptan la emisión de rayos de tal manera de crear una distribución de dosis homogénea sobre el blanco seleccionado, de modo de dañar lo menos posible el tejido restante así como los órganos circundantes.

La radioterapia sobre el volumen mamario total provee un adecuado control de la enfermedad microscópica residual, permite la preservación de gran parte de la glándula mamaria, con resultados cosméticos satisfactorios.

La utilización de técnicas más modernas de hipofraccionamiento administran la misma intensidad de dosis que la radioterapia convencional en menor tiempo, sin diferencias con respecto a los resultados.

Según la evidencia, no existe ningún subgrupo de pacientes con pronóstico lo suficientemente bueno como para obviar la radioterapia sobre el volumen mamario total. Con la discutida excepción de aquella mujer añosa, con un tumor pequeño, receptores hormonales positivos, la radioterapia sobre el volumen mamario total continúa siendo el tratamiento estándar.

Si bien se le atribuye a la radioterapia post-mastectomía una reducción significativa en el riesgo de la recurrencia locorregional, es tema de controversia el impacto en la sobrevida global. La radioterapia sobre la

cicatriz de mastectomía se reserva para casos determinados, principalmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

La irradiación de cadenas ganglionares (supra e infraclaviculares y cadena mamaria interna) también tiene indicaciones precisas dependiendo de las características de la enfermedad y del estado axilar.

## Tratamientos sistémicos en cáncer de mama

Se entiende por tratamientos sistémicos en cáncer de mama a la utilización de quimioterapia, hormonoterapia, agentes biológicos (inmunoterapia), de manera única o en combinación.

La quimioterapia consiste en la aplicación de drogas con acción citotóxica/citostática que llevan a la muerte celular por daño en el ADN y activación de mecanismo de apoptosis (muerte celular programada).

Los tratamientos hormonales consisten en la administración de sustancias con efecto competitivo (tamoxifeno), sustitutivo (estrógenos), aditivo (progestágenos) o ablativo (análogos de LHRH), que modifican el entorno endocrino en el cual se desarrolla un tumor mamario.

Los tratamientos inmunoterápicos estriban en la administración de inmunomoduladores o el empleo de anticuerpos monoclonales anti Her-2neu (trastuzumab), uno de los adelantos mas importante de la mastología de los últimos años.

Se distinguen dos modalidades de administración de tratamientos sistémicos:

- **Tratamiento adyuvante:** consiste en el tratamiento sistémico administrado luego de un tratamiento regional con intención curativa (ejemplo: cirugía).

- **Tratamiento neoadyuvante:** consiste en el tratamiento sistémico administrado antes del tratamiento regional con intención curativa.

La necesidad para seleccionar terapias locales y sistémicas está basada en factores pronósticos y predictivos. Estos factores incluyen histología tumoral, características clínicas y patológicas del tumor primario, estatus ganglionar axilar, receptores hormonales, estatus HER2neu, determinación del ki67, presencia o ausencia de enfermedad metastásica, comorbilidades del paciente, edad, estado menopáusico y de disponer, pruebas de biología molecular. Si bien de estos factores hay algunos que determinan en mayor medida la probabilidad de recurrencia, la decisión clínica en la elección de tratamiento sistémico se debe fundamentar en si se justifica el uso de tratamiento endocrino, biológico o la quimioterapia.

Se recomienda terapia endocrina a aquellos tumores que muestren positividad de receptores hormonales (cualquier valor de receptores de estrógenos, cuestionándose el valor de la positividad de receptores de progesterona en ausencia de receptores de estrógenos)

La terapia anti-Her2 está indicada en pacientes Her2 positivos definidos estos como aquellos que presentan por inmunohistoquímica (IHQ) una tinción > 30 % o una hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) > 2,2+. En la actualidad la terapia anti-Her2 se asocia a quimioterapia.

La quimioterapia es el pilar de tratamiento en tumores triple negativos en pacientes justificados según el riesgo. El límite para incorporar quimioterapia en pacientes con receptores de estrógenos fuertemente positivos (> 50 %) y Her2 negativo es muy difícil de determinar, ya que incluye una gama de pacientes con bajo riesgo en el cual la quimioterapia

no aportaría ningún beneficio, hasta pacientes de alto riesgo en los cuales la quimioterapia resulta útil.

### **Tratamiento adyuvante sistémico**

Luego del tratamiento quirúrgico se debe considerar el tratamiento adyuvante, el cual tiene como objetivo eliminar micrometástasis ocultas y de esta manera prevenir la recurrencia y mejorar la supervivencia. La decisión del uso de terapia adyuvante sistémica debe balancear el riesgo de recidiva de enfermedad con terapia local sola, la magnitud del beneficio de aplicar terapia adyuvante, su toxicidad y las comorbilidades.

### **Tratamiento adyuvante hormonal**

El objetivo de este tratamiento es evitar que las células reciban estimulación de estrógenos endógenos y debe ser considerado en pacientes con receptores hormonales positivos, independientemente de la edad de la paciente, el estado de ganglios axilares o si se administra o no quimioterapia adyuvante.

Un factor que puede determinar la manera de realizar la terapia hormonal es el estado menopáusico de la paciente. En pacientes premenopáusicas se puede utilizar la supresión ovárica/ablación, tamoxifeno o combinación de supresión/ablación ovárica más tamoxifeno. El tamoxifeno es una opción efectiva en mujeres premenopáusicas el cual fue evaluado en numerosos estudios luego de la quimioterapia, mejorando la sobrevida libre de enfermedad, si bien no está claramente definido el beneficio en la sobrevida global. Sin embargo, en una actualización de un meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) en mujeres con receptores hormonales positivos, la

administración de tamoxifeno por 5 años reduce en 15 años un 39 % la probabilidad de recurrencia y un 30 % la mortalidad, en comparación con las que no lo recibieron. La dosis administrada debe ser de 20 mg/día por 5 años, comenzando luego de completar la quimioterapia y/o la radioterapia. Actualmente varios estudios apoyan la extensión de la administración por 10 años. El tamoxifeno no causa infertilidad e incluso puede inducir ovulación, por lo que debe recomendarse tratamiento anticonceptivo no hormonal en mujeres premenopáusicas sexualmente activas mientras dura la terapia, hasta 2 meses de suspendida.

El uso de inhibidores de aromatasa debe ser evitado en premenopausia, ya que reduce el *feedback* de estrógenos sobre hipotálamo, lo que incrementaría la secreción de gonadotrofinas y estimulación ovárica. El tratamiento en mujeres postmenopáusicas se basa en que se ha demostrado su beneficio, aunque no superior al tamoxifeno. El tiempo de administración es desconocido, como así también el tiempo cuando debe realizarse el *switch* o cambio de tamoxifeno a inhibidores de aromatasa. Se recomienda utilizarlos por 5 años cuando se comienza con ellos. Aquellas mujeres postmenopáusicas que completen 5 años de tamoxifeno pueden adicionar 5 años de inhibidores y aquellas que completen 2-3 años de tamoxifeno cambiar a inhibidores de aromatasa hasta completar un total de 5 años. El uso de inhibidores de aromatasa comparado con tamoxifeno se relaciona con una mejora en la sobrevida libre de enfermedad pero no en sobrevida global.

La supresión/ablación ovárica sola o en combinación, es una alternativa al tratamiento hormonal adyuvante en tumores con receptores hormonales positivos. Esta se puede lograr a través de la ooforectomía quirúrgica (pudiendo ser una opción para pacientes con susceptibilidad genética BRCA), radiación (poco utilizada) y la supresión ovárica

farmacológica con agonistas (LHRH), de los cuales los más empleados son el leuprolide y goserelin.

La óptima duración de la supresión es desconocida y se recomiendan de 2 a 5 años. De ser usada en combinación, deber ser posterior a la quimioterapia y radioterapia. En cuanto a la ablación quirúrgica, produce una caída permanente de la producción ovárica, mientras que la supresión causa disfunción ovárica reversible.

### **Quimioterapia adyuvante**

Para su administración se deben tener en cuenta el estado ganglionar, tamaño tumoral e histología, status Her2 y la expresión de receptores de estrógeno y progesterona. En la actualidad se está empleando el análisis genético tumoral para la determinación de quimioterapia de acuerdo con el riesgo de recurrencia.

El tamaño tumoral en pacientes con ganglios negativos es un factor pronóstico independiente demostrado en un ensayo del European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) en donde tumores mayores a 2 cm mostraron peor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). Por lo tanto con tumores menores a 0,5 no hay datos que demuestren beneficio con la quimioterapia. En pacientes con tumores entre 0,6 a 1 cm y receptores hormonales negativos, si bien la utilidad no es clara, podría recomendarse quimioterapia ya que no son candidatas a hormonoterapia, mientras que si el tumor es mayor a 1 cm debe darse quimioterapia siempre que tenga receptores hormonales negativos. En aquellos pacientes con tumores mayores a 0,5 cm, ganglios negativos y receptores positivos, se debe evaluar la presencia de factores

de alto riesgo (mayor a 2 cm, invasión linfovascular, pobre diferenciación, histología o expresión genética)

El estado ganglionar es otro elemento a tener en cuenta y el riesgo de recurrencia se incrementa en aquellas pacientes con ganglios positivos, por lo que varios ensayos recomiendan la administración de quimioterapia por mostrar beneficio en sobrevida.

Otra manera de cuantificar el riesgo de recurrencia es a través del perfil genómico tumoral. Las pruebas más utilizadas son Oncotype Dx (que evalúa 21 genes y Mammaprint (que evalúa 70 genes). Actualmente Oncotype Dx es el más utilizado y ha sido incorporado en la estadificación TNM ya que se considera como un estudio pronóstico y predictivo.

En pacientes candidatas a quimioterapia se puede recomendar administrar esquemas clásicos que contengan antraciclinas y taxanos. Existe un beneficio con la administración de taxanos al régimen estándar de antraciclinas en sobrevida libre de recurrencia de 4,6 % y una reducción del riesgo de mortalidad de 3,2 %. La elección del esquema dependerá también de las características de las pacientes así como de sus comorbilidades.

### **Terapia adyuvante en Her2neu positivo**

La expresión del Her2neu es un factor fundamental, ya que determina el empleo de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor.

Se recomienda la administración de quimioterapia más trastuzumab por un año en aquellos pacientes con tumores mayores a 1 cm y Her2neu positivo. El beneficio del trastuzumab en tumores entre 0,6 a 1 cm no se



demostró claramente, si bien algunos lo emplean. En tumores menores o iguales a 0,5 cm no se recomienda su administración.

### **Quimioterapia neoadyuvante**

El beneficio de la quimioterapia preoperatoria no sólo es la opción quirúrgica sino también la objetivación de la respuesta tumoral, lo cual permitiría identificar drogas poco eficaces y por lo tanto minimizar toxicidad o cambiar drogas e individualizar el tratamiento. Hasta la fecha no se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante presente superioridad en términos de SLE y SG frente a la quimioterapia adyuvante. Las desventajas son que puede retrasar la terapia local en pacientes resistentes a la quimioterapia y no precisar una correcta estadificación y tamaño tumoral ya que la quimioterapia puede alterar el tamaño y producir una respuesta patológica completa ganglionar.

Los esquemas para realizar neoadyuvancia son los mismos que aquellos para adyuvancia y en caso de sobreexpresión de her2neu se debe agregar al esquema trastuzumab.

## **Cáncer de mama localmente avanzado (estadio III)**

El estadio III de cáncer de mama engloba tumores voluminosos con escaso compromiso axilar, tumores pequeños y aun ausencia de tumor, con severo compromiso axilar y/o rápida progresión. Todos tienen en común la ausencia de metástasis a distancia y representan el límite de la curabilidad. Los objetivos del tratamiento son obtener la máxima respuesta y mejorar la supervivencia. Se debe considerar la realización de quimioterapia neoadyuvante por 3 o 4 ciclos y evaluar la respuesta a fin de determinar el tratamiento de consolidación local ya sea mastectomía,

tratamiento conservador o radioterapia. Realización de tratamiento adyuvante sistémico y administración de hormonoterapia con tamoxifeno en pre y postmenopáusicas o inhibidores de aromatasa sólo para postmenopáusicas por cinco años, en pacientes con receptores hormonales positivos.

## **Cáncer de mama metastásico (estadio IV)**

En la enfermedad avanzada o metastásica, el tratamiento deseado debe tener mínima toxicidad. El objetivo principal es lograr mayor supervivencia, aliviar los síntomas y mantener una adecuada calidad de vida a pesar de sus efectos tóxicos.

Si bien en general la supervivencia del cáncer de mama metastásico no es muy prolongada, ha mejorado mucho gracias a la disponibilidad de nuevas y más efectivas drogas que incluyen taxanos, inhibidores de aromatasa y trastuzumab.

La evaluación completa de la enfermedad metastásica incluye la confirmación de lesiones sospechosas, reevaluación de marcadores moleculares como Her2neu y receptores hormonales, ya que hay una probabilidad de discordancia entre la enfermedad primaria y la metastásica, siendo mayor ésta para los receptores hormonales.

Los factores que predicen la tasa de progresión y la sobrevida son el intervalo libre de progresión entre la terapéutica inicial y la recaída, el número y sitio de metástasis, la presencia o ausencia de compromiso visceral y los marcadores biológicos.

## Elección del tratamiento

### *Terapia hormonal*

La terapéutica hormonal debe ser ofrecida como terapia inicial en los casos con receptores hormonales positivos, a menos que presente enfermedad visceral activa, en donde se indica como primera línea quimioterapia.

Las opciones terapéuticas se pueden dividir en pre y postmenopáusicas. En premenopáusicas en primera línea pueden utilizarse: tamoxifeno, toremifeno, supresión con agonistas de LHRH, quirúrgica o con radioterapia, tamoxifeno más LHRH, inhibidores de aromatasa más LHRH o acetato de megestrol.

En mujeres postmenopáusicas en primera línea las opciones terapéuticas incluyen tamoxifeno, inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane), antagonistas de los receptores de estrógenos (fulvestran), acetato de megestrol.

Se debe aclarar que el 50 % de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico no responderá a la terapéutica hormonal. Es así que se define como resistencia primaria a la progresión de enfermedad dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento o secundaria, donde se observa respuesta inicial y progresión luego de 6 meses o más.

En la actualidad hay nuevas terapias dirigidas contra distintos receptores, como el temsirolimus, sirolimus y everolimus que son inhibidores de mTOR, vía que se encuentra hiperactivada en la resistencia a la hormonoterapia.

## **Quimioterapia**

La quimioterapia es también un predictor consistente de respuesta, ya que tumores que progresan bajo la quimioterapia o recaen dentro de 12 meses de completar la misma tendrán peor pronóstico.

Las indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama avanzado o metastásico son: cáncer de mama triple negativo, receptores hormonales positivos resistentes a la hormonoterapia o receptores hormonales positivos con fenotipo agresivo (enfermedad visceral activa y corto intervalo libre de enfermedad) y sobreexpresión de her2neu.

## **Otras terapias**

En pacientes con metástasis óseas, donde el objetivo es realizar una terapéutica contra la actividad osteoclástica a fin de prevenir fracturas, dolor, compresión medular e hipercalcemia, se utilizan drogas como los bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico y el pamidronato o un anticuerpo monoclonal contra el ligando RANK (denosumab), el cual es un mediador de la función de los osteoclastos. Ningún estudio ha demostrado tanto con denosumab como con bifosfonatos mayor sobrevida global. El ácido zoledrónico o el pamidronato endovenosos más citrato de calcio y vitamina D, pueden administrarse en las metástasis óseas y se dan en adición a la quimioterapia o la terapia endócrina. El denosumab subcutáneo cada 4 semanas, logro un retraso en eventos óseos, pero no obtuvo diferencias en SLE y SG.

## Lecturas recomendadas

- ALVAREZ RH, BOOSER DJ, CRISTOFANILLI M, et al. Phase 2 trial of primary systemic therapy with doxorubicin and docetaxel followed by surgery, radiotherapy, and adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5 fluorouracil based on clinical and pathologic response in patients with stage IIB to III breast cancer: long-term results from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Study ID97-099. *Cancer*. 2010;116(5):1210-1217. <<https://doi.org/10.1002/cncr.24901>>
- BEDOGNETTI D, SERTOLI MR, PRONZATO P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(20):1529-1539. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djr351>>
- BERRY DA, CIRINCIONE C, HENDERSON IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667. <<https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>>
- BONADONNA G, BRUSAMOLINO E, VALAGUSSA P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976;294(8):405-410. <<https://doi.org/10.1056/nejm197602192940801>>
- BONILLA L, BEN-AHARON I, VIDAL L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(24):1845-1854. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djq409>>
- CARLSON RW, THERIAULT R, SCHURMAN CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3917-3921. <<https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.9565>>
- CHEN SL, HOEHNE FM, GIULIANO AE. The prognostic significance of micrometastases in Cancer: A SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3378-3384. <<https://doi.org/10.1245/s10434-007-9513-6>>
- CHIA S, NORRIS B, SPEERS C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697-5704. <<https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.8659>>
- CLAUS EB, STOWE M, CARTER D, et al. The risk of contralateral breast cancer among woman diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from

- the Connecticut tumor registry. *Breast.* 2003;12(6):451-456.  
<[https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00152-8](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00152-8)>
- CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 2012;72:93s.  
<<https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-P1-14-20>>
- CSERNI G, AMENDOEIRA I, AOPSTOLIKAS N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol.* 2004;57(7):695-701.  
<<https://doi.org/10.1136/jcp.2003.013599>>
- CURIGLIANO G, VIALE G, BAGNARDI V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5693-5699.  
<<https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.0962>>
- DARBY S, MC GALE P, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis on individual patient data for 10801 woman in 17 randomized trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.  
<[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61629-2)>
- DAUVOIS S, WHITE R, PARKER MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci.* 1993;106(Pt 4):1377-1388.  
<<https://doi.org/10.1242/jcs.106.4.1377>>
- DAVIDSON NE, O'NEILL AM, VUKOV AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5973-5982.  
<<https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.551>>
- DAVIES C, GODWIN J, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-784. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60993-8)>
- EWERTZ M, GRAY KP, REGAN MM, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3967-3975.  
<<https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.8666>>
- FISCHER B, GEBHARDT MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present and future. *Semin Oncol.* 1978;5(4):385-394.

- FISCHER B, PALEKAR A, ROCKETTE H, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol Nr.4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer*. 1978;42(4):2032-2038. <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197810\)42:4%3C2032::aid-cncr2820420453%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197810)42:4%3C2032::aid-cncr2820420453%3E3.0.co;2-o)>
- FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>>
- GOLDHIRSCH A, INGLE JN, GELBER RD, COATES AS, THÜRLIMANN B, SENN HJ & PANEL MEMBERS. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-1329. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>>
- GOLDHIRSCH A, PICCART M, PROCTER M, ET AL. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(9):ixe2. <[https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)34333-7](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)34333-7)>
- GOLDHIRSCH A, WOOD WC, COATES AS, GELBER RD, THURLIMANN B, SENN HJ & PANEL MEMBERS. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-1747. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>>
- GONZALEZ-ANGULO AM, LITTON JK, BROGLIO KR, ET AL. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-5706. <<https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.2025>>
- GOSS PE, INGLE JN, MARTINO S, ET AL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1793-1802. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa032312>>
- GOSS PE, INGLE JN, MARTINO S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262-1271. <<https://doi.org/10.1093/jnci/dji250>>
- GOSS PE, INGLE JN, PRITCHARD KI, ET AL. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a

- randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1398-1404. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.7805>
- GUENTHER JM, HANSEN NM, DIFRONZO LA, GIULIANO AE, COLLINS JC, GRUBE BL, O'CONNELL TX. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg.* 2003;138(1):52-56. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.1.52>
- HORTOBAGYI GN, AMES FC, BUZDAR AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507-2516. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881215\)62:12%3C2507::aid-cnrcr2820621210%3E3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881215)62:12%3C2507::aid-cnrcr2820621210%3E3.0.co;2-d)
- INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP (IBCSG), CASTIGLIONE-GERTSCH M, O'NEILL A, ET AL. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1833-1846. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg119>
- IWASE S, YAMAMOTO D, KURODA Y, ET AL. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res.* 2011;31(4):1483-1487.
- JAKESZ R, HAUSMANINGER H, KUBISTA E, ET AL. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4621-4627. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.09.112>
- JIN H, TU D, ZHAO N, ET AL. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):718-721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.4010>
- JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN PL, BONO P, ET AL. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(8):809-820. <https://doi.org/10.1056/nejmoa053028>
- KOTHARI AS, BEECHEY-NEWMAN N, HAMED H, FENTIMAN IS, D'ARRIGO C, HANBY AM. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95(1):1-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.10638>
- MACKEY JR, MARTIN M, PIENKOWSKI T, ET AL. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the



- phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):72-80. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70525-9)>
- MAMOUNAS EP, ANDERSON SJ, DIGNAM JJ, ET AL. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-3966. <<https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.8369>>
- NORIAKI W, SHIGERU I. Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(1):24-32. <<https://doi.org/10.1007/s10147-007-0736-0>>
- PETO R, DAVIES C, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-444. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61625-5)>
- PROWELL TM, DAVIDSON NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist.* 2004;9(5):507-517. <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-507>>
- SCHOLL SM, FOURQUET A, ASSELAIN B, ET AL. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer.* 1994;30a(5):645-652. <[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)90537-1](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)90537-1)>
- SMITH IE, DOWSETT M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2431-2442. <<https://doi.org/10.1056/nejmra023246>>
- SPARANO JA, WANG M, MARTINO S, ET AL. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1663-1671. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa0707056>>
- VAN DE VELDE CJ, REA D, SEYNAEVE C, ET AL. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9762):321-331. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62312-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62312-4)>
- VAN DER HAGE JA, VAN DE VELDE CJ, JULIEN JP, ET AL. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224-4237. <<https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224>>
- VERONESI U, LUINI A, GALIMBERTI V, ET AL. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg.* 1994;18(1):70-75. <<https://doi.org/10.1007/bf00348194>>

- VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V, ET AL. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-1867. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)01004-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01004-0)>
- VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G. A randomized comparison of sentinel of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-553. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa012782>>
- VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A, ET AL. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31a(10):1574-1579. <[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00271-j](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00271-j)>
- Wood WC. Advising woman at high risk of breast cancer. *Oncology*. 2004;18(1):28-32.



# Cáncer de ovario

**CARLOS ENRIQUE LÓPEZ BETANCOURT**

**DAVID ISLA ORTIZ**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCAN) (MÉXICO)

## Resumen

Señala la American Cancer Society (ACS) que el cáncer de ovario ocupa el quinto lugar como causa de fallecimientos por cáncer entre las mujeres y es el responsable de más fallecimientos que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino. El riesgo de una mujer de padecer cáncer ovárico durante el transcurso de su vida es de aproximadamente 1 en 78. El cáncer de ovario puede ser difícil de diagnosticar en etapas tempranas debido a su poca sintomatología o por presentar síntomas inespecíficos como lo son el dolor abdominal y/o pélvico, en cuanto va progresando la enfermedad aparece distensión abdominal, se puede encontrar una tumoración abdominal palpable en hipogastrio, con aumento del perímetro abdominal y ascitis, así mismo la paciente puede presentar saciedad temprana, urgencia urinaria, constipación, náusea, vómito, pérdida de peso.

## Palabras clave

Cáncer de ovario; mortalidad; síntomas inespecíficos.

## Introducción

El cáncer de ovario representa el tercer cáncer ginecológico a nivel mundial; en primer lugar, se encuentra el cáncer cervicouterino, en segundo, el cáncer de endometrio, y es tres veces mas letal que el cáncer de mama.<sup>(1)</sup>

A nivel mundial el cáncer con mayor incidencia es el cáncer de mama, seguido por el de pulmón y colon-recto. En cuanto al cáncer de ovario ocupa el lugar número 17 en las mujeres con 313.102 casos nuevos por año y una mortalidad de 207.252 muertes por año. Hablando específicamente por cada región del mundo, la mayoría de los casos reportados provienen de Asia con el 54,4 %, en América Latina tenemos el 7,5 %.<sup>(2)</sup>

En promedio, la edad al diagnóstico es de 63 años (datos de Estados Unidos), pero el 39,7 % son mujeres menores a 50 años.<sup>(3)</sup>

De manera general los tumores benignos del ovario representan el 80 % y los malignos el 20 %. El 70 % de las pacientes se encuentran en etapa localmente avanzada y el 70 % son serosos de alto grado.<sup>(4)</sup>

En Argentina, el cáncer en la mujer por orden de incidencia es: el más frecuente es el cáncer de mama con 22.024 casos nuevos por año, seguido de colorrecto con 7.402 casos, le sigue el cérvico-uterino con 4.583 casos, pulmón con 4.372 casos, tiroides con 3.437 caso; en cuanto al cáncer de ovario, ocupa la posición número 15 con 2.199 casos. Hablando de mortalidad, el cáncer de ovario ocupa el lugar 14 con 1.393 casos por año con una prevalencia de 26,75 por cada 100.000.<sup>(2)</sup>

## Patología

A partir de su origen embriológico, el ovario tiene tres tipos de componentes que pueden dar origen a los tumores:

- Tumores del epitelio-estroma de la superficie o también llamados tumores epiteliales
- Tumores germinales
- Tumores del estroma de los cordones sexuales

## Tumores epiteliales

El cáncer de ovario es una entidad muy heterogénea, la cual en su mayoría está representada por tumores epiteliales que derivan de la superficie epitelial de las células, dando origen a distintos subtipos histológicos:

- Serosos (alto y bajo grado) (60-80 %)
- Mucinosos
- Endometroide
- Células claras
- Tumor de Brenner
- Indiferenciado
- Mixtos

Asimismo cada tumor, con excepción de los indiferenciados, tienen su componente benigno, limítrofe y maligno.<sup>(5)</sup>

	BENIGNO	<i>BORDERLINE</i>	MALIGNO
<b>Seroso</b>	Cistadenoma Adenofibroma Papiloma superficial	Proliferación atípica Micropapilar tipo no invasivo	Seroso de bajo grado Seroso de alto grado
<b>Mucinoso</b>	Cistadenoma Adenofibroma	Mucinoso con proliferación atípica	Carcinoma mucinoso
	Endometroide cístico Cistoadenoma endometroide Adenofibroma endometroide	Endometroide con proliferación atípica	Carcinoma endometroide
<b>Células Claras</b>	Cistadenoma Adenofibroma	Tumor de células claras con proliferación atípica	Carcinoma de células claras
<b>Células Transcicionales</b>	Tumor de Brenner	Tumor de Brenner con proliferación atípica	Tumor maligno de Brenner
<b>Indiferenciados</b>			
<b>Carcinosarcomas</b>			

TUMOR	TIPO	CÉLULA QUE LO ORIGINA	LESIÓN PRECURSORA	MUTACIONES MÁS FRECUENTES	RIESGO FAMILIAR
Endometroide	I	Células epiteliales	Tumor endometroide limítrofe	ARID1A, PIK3CA, TERT	Síndrome de Lynch
Células claras	I	Células epiteliales	Tumor endometroide limítrofe	ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, KRAS, TP53, RPL22	Síndrome de Lynch
Mucinoso	I	Desconocido	Cistadenoma, mucinoso, tumor limítrofe, tumor de Brenner	KRAS, TP53, CDKN2A, BRAF, RNF43	Desconocido
Brenner	I	Células transicionales de la tuba uterina	Tumor benigno de Brenner	Mutaciones puntuales esporádicas, amplificaciones de MYC	Desconocido
Seroso de bajo grado	I	Células progenitoras de la tuba uterina o células epiteliales secretoras	Tumores serosos limítrofes	KRAS, NRAS, BRAF, EIF1AX, USP9X, FFAR1, NF1, HRAS	Desconocido

Seromucinoso	I	Las mismas para endometroide. Carcinomas mucinosos y serosos de bajo grado	Los mismos para endometroide, tumores serosos de bajo grado y carcinomas mucinosos	KRAS, PIK3CA, PTEN, ARID1A	Desconocido
Seroso de alto grado	II	Células progenitoras de la tuba de Falopio o células epiteliales secretoras	STIC, SCOUT, TP53	TP53, BRCA1, BRCA2, amplificación de CNAs de CCNE1, delección de PTEN, RB1 y pérdida de NF1	BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C y RAD541D
Carcinosarcoma	II	Desconocido	Ninguna	TP53, PI3KCA, PPP2R1A, KRAS, PTEN, CHD4, BCOR, Histona H2A y H2B	Desconocido
Tumor de la Granulosa	Juvenil /adulto	Células de la granulosa / del cordón sexual estromal	Desconocido	FOX2L en 87% del tipo adulto	Desconocido
Sertoli-Leydig	NA	Células de la granulosa o células estromales	Ninguna	DICER1	Síndrome DICER1
Células pequeñas	NA	Células ováricas	Ninguna	SMARCA4	RTPS2 (SMARCA4)



		residentes (raro)		
FIBROMA	NA	Células estromales ováricas	Ninguna	Ninguna

Actualmente con el advenimiento de nuevas terapias blanco, se ha buscado catalogar al cáncer de ovario dependiendo de sus alteraciones genéticas:

SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS	GENES EXPRESADOS	VÍAS PRINCIPALES	DESENLACE CLÍNICO
C1/Mesenquimal (28 %)	Extensa infiltración por miofibroblastos (desmoplasia) Expresión genética mesenquimal	↑ COLL11A1, CXCL14, POSTN, SNAIL2, VCAN, ZEB1	Adhesión focal Interacción con receptores ECM Señalización JAK-STAT Señalización TGF-β Señalización VEGF Señales de fibroblasto a EMT/células madre	Mal pronóstico

<b>C2/Inmunoreactivo</b> (21,5 %)	Infiltración extensa intratumoral de linfocitos T	↑ CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1	Señales de receptor de células T Receptores <i>toll-like</i> Maquinaria de antígenos de presentación	Mejor pronóstico
<b>C5/Proliferativo</b> (20,5 %)	Baja expresión de marcadores o de desdiferenciación, limitada infiltración inflamatoria, activación de vías de señalización que involucran oncogenes y factores de células madre. Baja tasa de mutaciones en BRCA 1-2	↑ HMGA2, SALL2, SOX11, TCF7L1	Señalización del ciclo celular NOTCH	Mal pronóstico
<b>C4/Desdiferenciado</b> (17,5 %)	Alteraciones genéticas que se asemejan a los tumores <i>borderline</i>	↑ COLEC11, DEFB1, ITGB4, MGLL, MLPH, STAR	Metabolismo del ribosoma citocromo p450	Pronóstico intermedio
<b>C4/Anti-mesenquimal</b> (12,5 %)	Regulación a la baja de genes que típicamente están al alta en el tipo mesenquimal. Baja	↓ COLL11A1, DCN, FAP, POSTN, VCAN, ZEB1	Forforilación oxidativa de peroxisomas Metabolismo de butanoato	Mejor pronóstico

tasa de mutaciones  
en BRCA 1-2

TESTA U, PETRUCCI E, PASQUINI L, CASTELLI G, PELOSI E. OVARIAN CANCERS: GENETIC ABNORMALITIES, TUMOR HETEROGENEITY AND PROGRESSION, CLONAL EVOLUTION AND CANCER STEM CELLS. *MEDICINES*. 2018;5(1):16. <[HTTPS://DOI.ORG/10.3390/MEDICINES5010016](https://doi.org/10.3390/MEDICINES5010016)>

## Patología

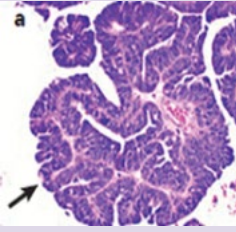
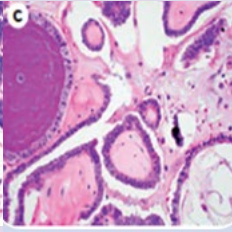
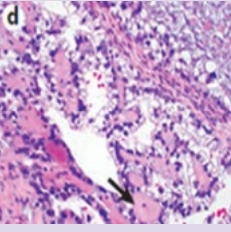
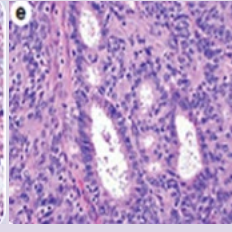
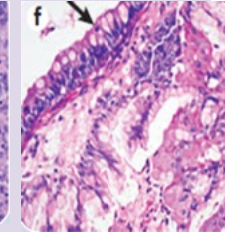
El carcinoma seroso se subdivide, dependiendo de sus características histológicas, en bajo y alto grado, se caracteriza por un patrón de crecimiento papilar complejo formado por células cúbicas con polimorfismo.

El carcinoma endometroide contiene un patrón glandular complejo con célula cilíndricas con diferenciación endometrial y citoplasmas amplio apical de aspecto mucinoso.

Los carcinomas de células claras contienen un patrón de crecimiento heterogéneo con áreas microquísticas, áreas solidas, nidos y formaciones papulares revestidas de células cúbicas con núcleos pleomorfos y apicales, recordando a una tachuela.

Los carcinomas mucinosos tienen una diferenciación que rememora el endocérvix o el intestino, formando estructuras glandulares revestidas de células columnares con atipia leve y citoplasma amplio con mucina, ya sea con microvesículas (tipo cervical) o grandes vacuolas de mucina (células caliciformes).

Los carcinomas de células transicionales recuerdan el urotelio, tienen configuración en láminas, nidos y papilas compuestas de células cúbicas con núcleos redondos.<sup>(7)</sup>

SEROSO ALTO GRADO	SEROSO BAJO GRADO	CELULAS CLARAS	ENDOMETRIOIDE	MUCINOSO
				
Bilateral 50-60 % 90 % EC III-IV 70 %, asociado a carcinoma intraepitelial de salpínges, mutación p53, p16, pérdida de BRCA1	10 % Asociado a borderline, mutación de BRAF/K-RAS PR 57 % ER 87 %	5 % Bilateral 2 % 20-50% EC I- II Papilar, tubuloquistico, sólido PR 8 % ER 19 % Ausencia de WT1	10 % Bilateral 17 % 50 % EC I-II Tubular, cribiforme, solido PR 67 % ER 76 % B CATENINA (+)	2,4 % Bilateral 7 % 50-75 % EC I-II Intestinal CK 7, B-CATENINA P16 (-) MUTACIÓN K- RAS

Cada subtipo a su vez tiene perfiles de inmunohistoquímica diferentes, los cuales son: <sup>(8)</sup>

- Serosos: positivo difuso para P53, WT-1 y CK7
- Endometrioides: positivo para vimentina, CK7, PTEN, ARID1A y difuso para receptores de estrógenos
- Células claras: napsina A y CD30
- Mucinoso endocervical: CK7, P16, ACE
- Mucinoso intestinal: CK20, CDX2, SATB2
- Células transicionales: CK7, CK20, uroplaquina, WT-1

## Patogénesis

Existen varias teorías sobre el origen del cáncer de ovario, entre las cuales se encuentran:

- Ovulación incesante
- Exceso de gonadotropinas
- Teoría de la inflamación<sup>(9)</sup>

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo podemos dividirlos en dos grandes grupos:

- **Heredo-familiares:** encontramos síndromes hereditarios como el síndrome mama-ovario, el síndrome de Lynch, la anemia de Fanconi y el síndrome de Peutz Jaguer con un riesgo relativo (RR) del 5-10.
- **Hormonales:** los factores como la menarca temprana y la menopausia tardía con un RR del 1,5; los reproductivos como la infertilidad, la postmenopausia y la edad avanzada con RR 2; los inflamatorios como el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, el tabaquismo y la endometriosis con RR 2,5; y los geográficos, ya que la población asiática y los hispanos tenemos un RR del 1,2.<sup>(9, 10)</sup>

## Factores protectores

Los reproductivos como el embarazo y la lactancia.<sup>(11)</sup>

## Tamizaje

Al momento no hay ningún estudio en el que esté documentado como método efectivo de tamizaje que pueda reducir la mortalidad en el cáncer de ovario. El estudio UCK TOCS utilizó como método el USG y el marcador Ca 125 como método de *screening* y demostró que, para detectar un caso, dos mujeres tuvieron una cirugía innecesaria y se requieren 641 mujeres seguidas en un lapso de 14 años para prevenir una muerte.<sup>(12)</sup>

Hay estudios que han utilizado el marcador Ca 125, el ultrasonido de pelvis y la exploración física; sin embargo, ninguno de ellos cuenta con la sensibilidad y especificidad necesarias. La baja prevalencia y la falta de estudios de *screening* de alta calidad hacen que se incrementen los falsos positivos.<sup>(13)</sup>

Por lo que actualmente no se recomienda realizar estudios de tamizaje en la población general, solamente en pacientes con alto riesgo, las cuales tienen antecedentes de cáncer de mama y ovario en la familia, que tengan mutación del BRCA o algún otro síndrome hereditario, mujeres con algún familiar cercano que tenga cáncer de mama u ovario antes de los 35 años. El estudio ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) concluyó que la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo es el tratamiento ideal para pacientes con alto riesgo de padecer dicho cáncer. De este estudio se desprende el algoritmo de ROCA, el cual es una estrategia para detectar cáncer de ovario en mujeres con riesgo normal, tiene una sensibilidad del 86 % y un VPP del 19 %. Utiliza mediciones seriadas anuales de Ca 125 y USG pélvico. Clasifica a las pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto. Se ha visto una disminución en la mortalidad de 6 % en pacientes mayores de 50 años el cual incrementa al 9 % si se utiliza por 30 años. Así mismo existen otros índices que utilizan diversos marcadores como el OVASURE, OVA y ROMA, sin embargo, tienen poco uso.<sup>(14, 15)</sup>

## Cuadro clínico

Pueden ser sintomáticos o ser diagnosticados de manera tardía por las complicaciones que presentan.

La gran mayoría de los tumores anexiales ocurren en la etapa reproductiva y la mayoría de estas son benignas, por lo que en estas pacientes se deberá de descartar una tumoración maligna como parte de los diagnósticos diferenciales.<sup>(16)</sup>

En las pacientes premenarcas ocurren con mejor frecuencia que en edades reproductivas, sin embargo, cuando se presentan, cerca del 20 % tienen torsión anexial y el 80 % de estos serán malignos. Los tumores de células germinales son los más frecuentes; sin embargo, pueden existir casos de tumores epiteliales en este grupo etario. Algunos pueden ser hormonalmente activos, dando una pseudopubertad precoz (síndrome de McCune-Albright).<sup>(17)</sup>

El cáncer de ovario puede ser difícil de diagnosticar en etapas tempranas debido a su poca sintomatología o por presentar síntomas inespecíficos como lo son el dolor abdominal y/o pélvico, en cuanto va progresando la enfermedad aparece distensión abdominal, se puede encontrar una tumoración abdominal palpable en hipogastrio, con aumento del perímetro abdominal y ascitis, así mismo la paciente puede presentar saciedad temprana, urgencia urinaria, constipación, náusea, vómito, pérdida de peso.

De manera inicial, el abordaje del tumor pélvico es con una historia clínica buscando factores de riesgo o antecedentes que nos hagan sospechar de una patología hereditaria, posteriormente la exploración física, la cual puede presentar fatiga, pérdida de peso, distensión abdominal, una tumoración en hipogastrio, dolor pélvico, puede presentar



ascitis, con red venosa colateral. Al tacto vaginal, dependiendo del volumen tumoral y de ascitis, podemos encontrar los fondos de saco ya sea ocupados por el tumor o abombados por la ascitis. Con estos datos se deben identificar condiciones urgentes que ameriten manejo quirúrgico, como lo son el embarazo ectópico y la torsión anexial; posteriormente se valorará el riesgo de malignidad que tiene el tumor debido a las características clínicas y por imagen que éste presente.

Teniendo la sospecha procedemos a solicitar estudios de laboratorio e imagen siendo importantes la biimetría hemática, la química sanguínea debido a que puede presentar insuficiencia renal, las pruebas de función hepática con especial énfasis en la deshidrogenasa láctica, la cual es un índice de proliferación celular.

## Marcadores tumorales

Contamos con marcadores tumorales como el Ca 125, Ca 19.9, el antígeno carcinoembrionario (ACE), la hormona gonadotropina coriónica (HGC), la alfafetoproteína (AFP) y la inhibina A para el abordaje en general de los tumores ováricos; el ACE, la HGC y la AFP se van a presentar elevadas en tumores germinales, la inhibina A en tumores del estroma ovárico.

El marcador tumoral Ca 125 es una glicoproteína que se expresa en el tejido derivado del tracto mülleriano y del epitelio celómico. Se eleva en el 80 % de todos los cánceres de ovario, pero solo se encontrará elevado en el 50 % en etapas tempranas, por lo que correlaciona su nivel con la etapa clínica. Tiene una sensibilidad del 50-62 % con una especificidad del 74-98,5 % y un VPP 95 % con cifras > 95 u/ml. La Sociedad de Ginecólogos Oncólogos y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia han determinado que el punto de cohorte en pacientes premenopáusicas es de

> 200 UI/ml, mientras que en las postmenopáusicas es de 35 UI/ml. Sin embargo, conforme el estadio es más avanzado, la sensibilidad aumenta por la carga tumoral, siendo en etapa I del 50 %, etapa II 90 %; etapa III 92 % y etapa IV del 94 %. En cuanto a la histología, también encontramos variaciones en ella, siendo positivo en el 80 % de los serosos; 60 % mucinosos, 75 % endometroide; 70 % en células claras y 88 % en indiferenciados.<sup>(11)</sup> También es útil para detectar recurrencias si el marcador se negativizó después del tratamiento óptimo, si tiene una elevación al doble del basal tiene un 90 % de sensibilidad para progresión o recurrencia.<sup>(18)</sup>

El otro marcador es el HE4, una glicoproteína que se expresa en el epitelio del ovario, originalmente descubierta en las células epiteliales del epidídimo, siendo lo normal < 150 pm/l. Esta glicoproteína es codificada por WFDC2 en C20q12-13.1 expresado en el 50 % de los tumores de células claras, 90 % de serosos y la mayoría de los endometrioides. Tiene una sensibilidad del 74 % con especificidad del 85 %.<sup>(19,20)</sup>

Otros marcadores tumorales con los que se cuenta son:

- *MMP7*: es un factor de crecimiento epitelial, facilita la invasión y angiogénesis por degradación de macromoléculas de la matriz extracelular.<sup>(11)</sup>
- *ACE*: glicoproteínas involucradas en adhesión celular, se produce en tejidos gastrointestinales durante la embriogénesis.
- *Ca 19.9*: se encuentra elevado en el cáncer de colon y páncreas, sin embargo, presenta elevaciones hasta un 80 % de histología mucinoso < 37 U/mL.<sup>(11)</sup>
- *C 11q22.3*: está implicado en factores de crecimiento epitelial, facilita la invasión y angiogénesis. Es producido por degradación de macromoléculas de la matriz extracelular.<sup>(12)</sup>

- *Glicoproteínas involucradas en adhesión celular*: se producen en tejidos gastrointestinales durante la embriogénesis.<sup>(13)</sup>

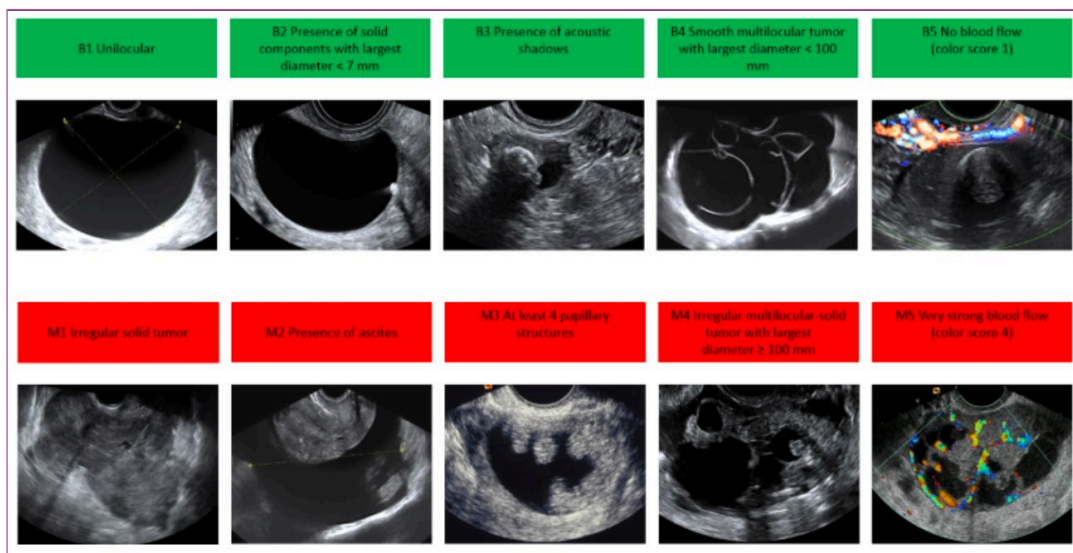
## Diagnóstico

El primer estudio de imagen a solicitar es el ultrasonido transvaginal, para el cual contamos con dos escalas de riesgo: el IOTA y el O-RADS.<sup>(14)</sup>

La clasificación de IOTA identifica características de benignidad y de malignidad en el tumor ovárico, las cuales son:<sup>(15)</sup>

BENIGNO	MALIGNO
Unilocular	Sólido e irregular
Presencia de componentes sólidos < 7 mm	Ascitis
Presencia de sombra acústica posterior	Al menos cuatro estructuras papilares
Multilobulado longitud máxima de 10 cm	Multilobulado con un diámetro > 10 cm
No flujo sanguíneo	Flujo sanguíneo fuerte

Cuenta con una sensibilidad del 92,8 % (intervalo de confianza del 95 %) y especificidad del 92,9 % (intervalo de confianza del 95 %).



El sistema O-RADS (*Ovarian Risk Stratification and Management System*) como su similar en mama y tiroides (BIRADS y TIRADS, respectivamente) otorga un riesgo de malignidad dependiendo de los hallazgos ultrasonográficos y da un manejo para cada caso.<sup>(16)</sup>

O-RADS	IOTA	PREMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSICA
0	Incompleto	Repetir el estudio y realizar uno alternativo	
1	Ovario normal Folículo < 3 cm	Ninguno	N/A
2	Probablemente benigno (< 1%) Quiste simple 3-10 cm	N/A Seguimiento en 8-12 semanas	Ninguno Seguimiento a 1 año
3	Bajo riesgo de malignidad (1-10%) Quiste unilocular > 10 cm	Especialista en US o RMI Referir a Ginecología	
4	Riesgo intermedio (10-50%) Quiste multilocular, paredes delgadas, mayor 10 cm, P1-3	Especialista en US o RMI Referir a Ginecología Oncológica	

O-RADS	IOTA	PREMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSICA
5	Alto riesgo (> 50 %) Componente sólido > 80 %, contorno irregular, P4	Referir a Ginecología Oncológica	

## Índices de riesgo

Se utiliza el índice de Goff, el cual evalúa la distensión abdominal, el aumento de volumen, la disfagia, la plenitud postprandial y el dolor abdominal/pélvico, los cuales deben de haber aparecido en el último año y haber estado por lo menos con doce episodios por mes. Tiene una sensibilidad en etapas tempranas del 57 %, pero se eleva al 80 % en etapas tardías con una especificidad del 80 %.<sup>(17)</sup>

Contamos también con el índice de Jacobs, el cual es un índice de riesgo de malignidad, basado en los hallazgos por USG; toma en consideración criterios de benignidad, criterios de malignidad, el resultado del CA 125. Se consideran benignos con un índice menor a 25, dudoso de 25 a 200 y maligno con puntajes mayores a 200. Tiene una sensibilidad del 85,4 % y especificidad del 96,9 %.<sup>(18)</sup>

### CRITERIOS DE BENIGNIDAD

Para considerarlo benigno debe incluir al menos un criterio de benigno y ninguno de maligno

Unilocular

Componente sólido donde el mayor tiene un diámetro < 7 mm

Tumor multilocular, bordes regulares, diámetro < 100 mm

Sin señal al Doppler color, score color 1

## CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Para considerarlo maligno debe de incluir al menos un criterio de malignidad

Tumor sólido irregular

Presencia de ascitis

Tumor sólido, multilocular, bordes irregulares, tamaño > 100 mm

Señal vascular muy intensa, score color 4

## ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD

Multilocularidad

Áreas sólidas

Tumores bilaterales

Ascitis

Evidencia de metástasis

0= sin ninguna característica

1= 1 característica

2= 2 o más características

Estado menopaúsico

Premenopausia = 1 punto

Postmenopausia = 3 puntos

IRM x Estado menopaúsico x Ca 125 15 = Valores > 200 indican alto riesgo de malignidad

## Tomografía axial computarizada

En caso de alta sospecha de cáncer de ovario de debe de solicitar una tomografía abdominopélvica contrastada e incluso de tórax en caso de enfermedad avanzada. La tomografía abdominopélvica es útil para valorar la carga tumoral abdominal, ya sea peritoneal, intraparenquimatosa, y se puede valorar si la enfermedad es citorreducible de inicio, tiene una sensibilidad del 86-96 % y especificidad del 35-90 %, es el estudio

preferido de manera preoperatoria. Se ha reportado que la presencia de implantes peritoneales mayores a 2 cm en el abdomen superior, involucro del mesenterio, presencia de ganglios para-aórticos suprarrenales, afección del omento hacia el bazo, estomago y fondo de saco, así como hidrouréter están asociados a una baja probabilidad de cirtorreducción.<sup>(19)</sup>

## **Ultrasonido**

En caso de que el ultrasonido no sea concluyente, el siguiente estudio de elección es la resonancia magnética, esta es útil en pacientes en quienes se busca preservación de la fertilidad para valorar infiltración a órganos pélvicos, planear el procedimiento quirúrgico e implantes peritoneales, con una sensibilidad del 67-95 % y especificidad del 77-95 %.<sup>(20)</sup>

## **PET**

La tomografía por emisión de positrones es el estudio ideal en el seguimiento del cáncer de ovario en etapas avanzadas, así mismo es útil valorando recurrencia por elevación de marcadores tumorales, tiene una sensibilidad del 58-84 % y una especificidad del 76-100 %.<sup>(21)</sup>

## **Diagnóstico diferencial**

Varía dependiendo de la edad de la paciente. En pacientes jóvenes se deberá de hacer con quistes funcionales.

BENIGNAS	INFLAMATORIAS	NEOPLÁSICAS (BENIGNAS)
Quistes funcionales/fisiológicos Ovario poliquístico	Enfermedad pélvica inflamatoria Absceso tubo-ovárico	Epiteliales Germinales Cordones sexuales Teratoma quístico maduro
	NO GINECOLÓGICAS	MALIGNAS
Relacionadas al embarazo	Apendicitis Absceso diverticular	Epiteliales Germinales Cordones sexuales metastásicos
Embarazo ectópico	OTROS	
Quistes tecaluteínicos Cuerpo lúteo del embarazo	Leiomioma Quistes paraováricos Quistes paratubáricos Riñón pélvico Quiste de inclusión peritoneal	
	CUERPO LÚTEO DEL EMBARAZO	
Luteoma		

## Etapa clínica

La etapificación en el cáncer de ovario es de manera quirúrgica; sin embargo, las pacientes que por sus condiciones o con evidencia franca de metástasis en estudios de imagen podrán ser clasificadas con base a estos estudios.

Los dos sistemas usados para la estadificación del cáncer de ovario, el sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)<sup>(22)</sup> y el sistema de clasificación del cáncer TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>(23)</sup> son básicamente los mismos.



ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
I	T1 N0 M0	I	El cáncer está solamente en el ovario (u ovarios) o la(s) trompa(s) de Falopio (T1)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IA	T1a N0 M0	IA	El cáncer está en un ovario, y el tumor está restringido al interior del ovario; o el cáncer está en una trompa de Falopio, y solo se encuentra dentro de la trompa de Falopio. No hay cáncer en las superficies externas del ovario o de la trompa de Falopio. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis (T1a)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IB	T1b N0 M0	IB	El cáncer está en ambos ovarios o en las trompas de Falopio, pero no en sus superficies externas. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis (T1b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IC	T1c N0 M0	IC	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, y tiene cualquiera de las siguientes características:  El tejido (cápsula) que rodea el tumor se reventó durante la cirugía, lo que podría permitir que las células cancerosas se derramen hacia el abdomen y la pelvis (llamado derrame quirúrgico). Esta etapa se identifica como IC1  El cáncer se encuentra en la superficie exterior de al menos uno de los ovarios o trompas de Falopio, o la cápsula (tejido que rodea el tumor) se reventó antes de la cirugía (lo que podría permitir que las células cancerosas se derramen hacia el abdomen y la pelvis). Esta etapa se identifica como IC2  Hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis. Esta etapa se identifica como IC3  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
II	T2 N0	II	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio y se ha propagado a otros órganos (como el útero, la vejiga, el colon

ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
	M0		sigmoide, o el recto) de la pelvis o hay cáncer peritoneal primario (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIA</b>	T2a N0 M0	<b>IIA</b>	El cáncer se ha propagado o ha invadido (ha crecido en) el útero, o las trompas de Falopio, o los ovarios. (T2a) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIB</b>	T2b N0 M0	<b>IIB</b>	El cáncer está en la superficie externa o ha crecido hacia otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto (T2b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIIA1</b>	T1 o T2 N1 M0	<b>IIIA1</b>	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario (T1) y pudo haberse propagado o crecido hacia órganos cercanos en la pelvis (T2). Se ha extendido a los ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) solamente. No se ha propagado a sitios distantes (M0)
<b>IIIA2</b>	T3a N0 o N1 M0	<b>IIIA2</b>	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Durante la cirugía, el cáncer no se puede observar a simple vista en el abdomen (fuera de la pelvis), pero se detectan depósitos diminutos de cáncer en el revestimiento del abdomen cuando se examina en el laboratorio (T3a)  El cáncer pudo o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se ha propagado a partes distantes (M0)
<b>IIIB</b>	T3b N0 o N1 M0	<b>IIIB</b>	Hay cáncer en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Los depósitos de cáncer son lo suficientemente grandes como para que el cirujano pueda verlos, pero no miden más de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) de ancho (T3b)  Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se

ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
			ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes (M0)
IIC	T3c N0 o N1 M0	IIC	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Los depósitos de cáncer miden más de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) de ancho, y estos pueden estar por fuera (la cápsula) del hígado o el bazo (T3c)  Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes (M0)
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	IVA	Hay células cancerosas en el líquido que rodea a los pulmones (a esto se le llama un derrame pleural maligno) sin ninguna otra área de propagación del cáncer, como al hígado, el bazo, el intestino, o los ganglios linfáticos fuera del abdomen (M1a)
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	IVB	El cáncer se propagó al interior del bazo o el hígado, a los ganglios linfáticos aparte de los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o a otros órganos o tejidos fuera de la cavidad peritoneal, tal como los pulmones y los huesos (M1b)

BEREK JS, KEHOE ST, KUMAR L, FRIEDLANDER M. CANCER OF THE OVARY, FALLOPIAN TUBE, AND PERITONEUM.

*INT J GYNECOL OBSTET.* 2018;143:59-78.

## Diseminación

El cáncer de ovario se disemina por cuatro vías:

- **Extensión directa:** ruptura capsular.
- **Transcelómica:** debido a la contaminación del líquido peritoneal secundario o a la ruptura capsular con implantes peritoneales. Esta es la vía más frecuente y está presente en aproximadamente el 70 % de las pacientes al momento del diagnóstico. Los sitios más frecuentes de son omento mayor, las correderas

parietocólicas, fondo de saco de Douglas, el hígado, el diafragma y las superficies intestinales.<sup>(9)</sup>

- **Hematógeno:** (2-3 %) principalmente a hígado y pulmones (7,1 %); también lo pueden hacer a sistema nervioso central (2,3 %) y hueso (1 %).
- **Linfáticos:** intercavaoártricos en el 70 %; iliacos comunes en el 41 %; iliacos externos 48-54 %.<sup>(24, 25)</sup>

## Tratamiento

Ante la sospecha clínica de malignidad, se deberá de realizar referencia hacia el cirujano oncólogo/gineco-oncólogo, ya que se ha observado que una estadificación completa impacta en la sobrevida global.

En etapas tempranas y localmente avanzado, la cirugía es la piedra angular, ya que permite un diagnóstico, estadificación y tratamiento. El abordaje laparoscópico no es estándar; sin embargo, se puede utilizar de manera inicial para valorar la extensión de la enfermedad.

En etapas avanzadas con evidencia de metástasis fuera del abdomen, se opta por toma de biopsia para valorar la quimioterapia neoadyuvante o de inducción

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía permite un diagnóstico, una estadificación y tratamiento.

En ovario contamos con terminología específica para referirnos al momento en el que es llevada a cabo la cirugía.<sup>(26)</sup>

- **Cirugía diagnóstica:** se evalúa la extensión de la enfermedad, solo se toman biopsias.

- **Cirugía estadificadora:** es la cirugía en la cual la paciente es llevada de primera intención resecando ambos ovarios, útero, ganglios pélvicos bilaterales, ganglios para-aórticos, omento, biopsias peritoneales y muestra citológica del líquido peritoneal; solo en pacientes con histología mucinosa se agrega el apéndice. Se lleva a cabo en etapas clínicas I y II.
- **Cirugía citorreductora primaria:** pacientes con enfermedad clínica fuera del ovario en la cual la intención es reseca toda la enfermedad visible, se subdivide en:
  - **Óptima:** cuando se resecan todos los tumores macroscópicamente visibles (según la GOG es para tumores residuales de menos de 1 cm).
  - **Sub-óptima:** cuando se deja enfermedad macroscópica durante la cirugía, ya sea por irresecabilidad o por conferir mayor morbilidad a la cirugía (la GOG lo considera para tumores residuales de más de 1 cm).
- **Cirugía citorreductora de intervalo:** se le llama así al procedimiento quirúrgico que se lleva a cabo posterior a quimioterapia de inducción. En este procedimiento se reseca toda la enfermedad macroscópicamente visible.
- **Cirugía citorreductora secundaria:** esta es posterior a un tratamiento óptimo, con cirugía, con o sin quimioterapia y que presenta recurrencia de la enfermedad.<sup>(27)</sup>

En cirugía contamos con dos términos para referirnos a una paciente en la cual no es lo más adecuado llevar a cirugía:

- **Irresecable:** cualquier tumor que ya sea por tamaño, localización o extensión imposibilita su resección completa.

- **Inoperable:** es la condición física de la paciente que le impide ser sometida al acto quirúrgico.

La cirugía estadificadora de ovario o también conocida como «rutina de ovario» consiste en realizar una laparotomía a través de una línea media de incisión, con exploración completa del abdomen y la pelvis, seguida de al menos una histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral y omentectomía. Biopsia al azar de peritoneo normal de la reflexión del fondo de saco a la altura de la vejiga, de los espacios paracólicos derecho e izquierdo y de ambas paredes pélvicas (en ausencia de focos tumorales evidentes).

Los pasos para realizarla son:

- Aspirado y lavado con 250 ml de solución salina – Recuperación de cualquier líquido peritoneal o ascitis.
- Evaluación cuidadosa de todas las superficies peritoneales.
- Omentectomía infracólica.
- Linfadenectomía de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, al menos ipsilateral si la neoplasia maligna es unilateral.
- Biopsia o resección de cualquier lesión, masa o adherencia sospechosa.
- Biopsias peritoneales aleatorias de superficies normales, incluida la de la superficie inferior del hemidiafragma derecho, el reflejo de la vejiga, el fondo de saco, los recesos paracólicos derecho e izquierdo y ambas paredes laterales pélvicas.
- Histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral en la mayoría de los casos.

- Apendicectomía por tumores mucinosos (cistadenocarcinoma apendicular se asocia a 25 % de tumores sincrónicos, colon ovario).<sup>(28, 29)</sup>

Esta estadificación es realizada debido a que se han encontrado que hasta un 30 % de las pacientes sin enfermedad visible en otros sitios pueden llegar a tener implantes microscópicos, por lo que la linfadenectomía puede aumentar la etapa clínica en un 30 %.

En pacientes con deseos de preservar la fertilidad se puede realizar una cirugía con preservación uterina y ovárica contralateral en los casos de pacientes jóvenes con cáncer de ovario invasor en etapa clínica IA con paridad no satisfecha o neoplasias consideradas de bajo grado. El resto de la estadificación deberá de ser completa.<sup>(29)</sup>

Se realizó un análisis de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico aleatorizado (ACTION), que evaluó si la cirugía estadificadora impacta en la supervivencia para determinar si los resultados originales con una mediana de seguimiento de 5,5 años podrían ser verificados después de un seguimiento más prolongado con más eventos.<sup>(30)</sup>

Un análisis de subgrupos que completaron la estadificación quirúrgica completa (óptima) era un factor pronóstico independiente, con una mejor SG y SLP. Se observaron más muertes específicas por cáncer entre los pacientes con estadificación no óptima en el grupo de observación y que entre los pacientes con estadificación óptima en el brazo de observación y, por lo tanto, se encontró que la integridad de la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de ovario temprano se asoció de manera estadísticamente significativa con mejores resultados, y el beneficio de la

quimioterapia adyuvante pareció restringirse a pacientes con estadificación quirúrgica no óptima.<sup>(31)</sup>

La incidencia media de metástasis GL CE EC I - II EOC fue 14,2 % (rango 6,1-29,6 %), de los cuales 7,1 % PA, 2,9 % P, y un 4,3 % PA Y P. Los tumores G1 incidencia 4,0 %, G2 del 16 5,8 % y G3 del 20,0 %, seroso (23,3 %), mucinoso (2,6%).<sup>(31)</sup>

## Quimioterapia

### Adyuvancia

El beneficio de la quimioterapia ha sido estudiado en múltiples análisis concluyendo que en etapas tempranas con quimioterapia basada en platinos tiene una mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión comparado con el grupo que no recibió. Uno de ellos es el estudio ICON 1 el cual demostró dicho beneficio en pacientes de alto riesgo desde etapas clínicas IB G2 y las histologías de células claras.<sup>(32)</sup>

La duración en etapas I es de 3-6 ciclos.

En la actualidad la indicación de adyuvancia con carboplatino/paclitaxel es en pacientes con cáncer de ovario que no hayan sido estadificadas correctamente, etapa IB G2/G3 y a partir de IC de cualquier G, así como histología de células claras sin importar la EC.

En pacientes que no toleren dicho esquema o que presenten alguna contraindicación, las alternativas son docetaxel o doxorubicina liposomal.

Debido a que muchas de las recidivas de la enfermedad son en la cavidad abdominal, la quimioterapia intraperitoneal precedida de una citorreducción óptima se ha considerado como una opción de tratamiento en estas pacientes. Sin embargo, aun no es un tratamiento estándar y no



es factible realizarlo en muchos lugares, además de la dificultad de su administración y la toxicidad relacionada.<sup>(33)</sup>

La terapia antiangiogénica esta basada en la angiogénesis tumoral. El bevacizumav, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular, se ha utilizado en pacientes de alto riesgo en quienes no se puede lograr una cirtorreducción óptima en etapas III y IV, así como a todas las pacientes en EC IV y en pacientes con recurrencia.

### **Neoadyuvancia**

La neoadyuvancia está indicada en pacientes en quienes la cirtorreducción de inicio es poco factible, en dichos casos se inicia con 3 ciclos de carboplatino/paclitaxel, y posterior a la cirugía, se decide completar el esquema hasta 6 ciclos.<sup>(34)</sup>

Aproximadamente 80 % de las pacientes presentan una recaída dentro de los primeros dieciocho meses, el intervalo desde que inicia su vigilancia hasta la progresión o recurrencia reviste mayor importancia debido a que dependiendo de este será el tratamiento por optar.

- **Pacientes platino-sensibles:** son aquellas que presentan recurrencia seis meses después de haber terminado su esquema de quimioterapia. En estas pacientes el tratamiento seguirá siendo con esquemas basados en platinos.
- **Pacientes platino-resistentes:** pacientes que presentan recurrencia antes de los seis meses de haber terminado su esquema de quimioterapia. Se cambia a una segunda línea de tratamiento como monodroga (paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada, topotecan y gemcitabina).

- **Pacientes platino-refractarios:** pacientes que presentan progresión de la enfermedad durante su quimioterapia o en las primeras cuatro semanas posteriores a su conclusión (peor pronóstico con sobrevida esperada a menos de 1 año).<sup>(35)</sup>

En pacientes que presenten mutación BRCA 1/2, los inhibidores PARP (poli ADP-ribosil polimerasa) son una excelente opción de tratamiento. Dicha enzima es necesaria para la reparación de las rupturas en el ADN. Los tumores con mutación de BRCA se caracterizan por una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga. Ejemplos de estos inhibidores son el olaparib, niraparib y rucaparib.<sup>(36)</sup>

### Factores pronóstico

Los factores pronósticos son aquellos datos capaces de suministrar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente, los cuales son: la etapa clínica, el grado histológico, la ausencia o presencia de enfermedad residual posterior a una cirugía citorreductora, el estado funcional y edad de la paciente y tumores platino-resistentes.<sup>(37)</sup>

## Sobrevida

Esta depende de la etapa clínica. Cabe recordar que cerca de tres cuartas partes de las pacientes son diagnosticadas en etapas III y IV con una sobrevida a 5 años del 28 % y 18 %, respectivamente. En cuanto a las etapas I y II su sobrevida es de 78 % y 62 %.<sup>(6)</sup>

ETAPA CLÍNICA	SOBREVIDA 5 AÑOS
I	85-94 %
IA	94 %
IB	92 %
IC	85 %
II	69-78 %
IIA	78 %
IIB	69 %
III	17-59 %
IIIA	59 %
IIIB	39 %
IIIC	17 %
IV	12 %

## Seguimiento

Se debe de dar consulta cada 2-3 meses en los primeros dos años, posteriormente cada 3-6 meses por tres años y de manera anual a partir del quinto año. Se realiza exploración física en cada visita, se recomienda solicitar un estudio de imagen de manera anual. Así mismo si de inicio presentó algún marcador tumoral elevado, su seguimiento será con el mismo para permanecer negativo. <sup>(38)</sup>

## Tumores limítrofes de ovario

También llamados *neoplasia intraepitelial de bajo potencial maligno* tienen una proliferación celular y atipia nuclear sin invasión al estroma o patrón infiltrativo, su comportamiento es diferente al de los carcinomas de

ovario, siendo indolentes y de buen pronóstico, por lo que se consideran una entidad clínica diferente. Representan el 10-20 % de los cánceres epiteliales de ovario.

Histológicamente se subdividen en serosos, siendo los mas comunes (65-70 %), seguidos por los mucinosos (11 %), seromucinosos, células claras, endometrioides y epiteliales mixtos.<sup>(39)</sup>

Cerca de 20-46 % de las neoplasias limítrofes de estirpe serosa se presentan con implantes peritoneales clasificados como invasivos y no invasivos. Los implantes invasivos se asocian con un carcinoma seroso en el 15-20 %. La presencia de focos de microinvasión al estroma con un patrón seroso micropapilar le confieren mayor riesgo de presentar implantes peritoneales invasivos, con afección ganglionar en el 7-25 % siendo en este caso justificado realizar una linfadenectomía al momento de la cirugía. La estadificación es similar a la del cáncer de ovario.

El tratamiento consiste en resección del tumor y valoración transoperatoria, de confirmarse el tumor limítrofe se podrá optar por la preservación de la fertilidad (útero y ovario contralateral). La linfadenectomía no tiene impacto en la sobrevida, a excepción del subtipo seroso micropapilar.

La quimioterapia sólo está indicada ante la presencia de implantes invasores (3-4 %).<sup>(40)</sup>

Se han reportado recurrencias del 6,8 % tras un periodo de 20-50 años. El riesgo de malignización es sumamente bajo (0,7 %). En etapas tempranas con tratamiento radical la recurrencia es del 5 % y con preservación de la fertilidad del 15 %.<sup>(41)</sup>

## Tumores germinales

Tienen su origen en células germinales primitivas de la gónada embrionaria. Representan 2-3 % del cáncer de ovario, el 70 % se presenta en las primeras dos décadas de la vida con una edad media al diagnóstico del 16-20 años.<sup>(42)</sup>

Histológicamente se subdividen en *disgerminomas* y *no disgerminomas*.

Las células germinales primordiales que degeneran sin llegar a presentar diferenciación embrionaria darán origen a los disgerminomas y las que llegan a presentarlo darán origen al carcinoma embrionario o teratomas (contienen las tres capas germinales); finalmente la diferenciación hacia tejidos extraembrionarios dará origen al coriocarcinoma y al tumor de senos endodérmicos.

El factor de riesgo conocido es la disgenesia gonadal. En la completa (síndrome de Swyer) los disgerminomas están presentes hasta en el 30 % de las pacientes.<sup>(43)</sup>

La presencia en mujeres jóvenes con dolor abdominal y tumoración abdominopélvica está presente en el 85 %. El 10 % presenta un cuadro clínico de abdomen agudo secundario a torsión o hemorragia.

Los marcadores tumorales son útiles para el diagnóstico, respuesta y recurrencia. La DHL se encuentra elevada en el 75-85 % de los disgerminomas; la fracción beta de la HGC se encuentra elevada en el coriocarcinoma y en el 5 % de los disgerminomas con componente de sincitiotrofoblasto. La AFP se eleva en el tumor de senos endodérmicos, en el carcinoma embrionario y en un tercio de los teratomas inmaduros.

HISTOLOGIA	AFP	HGC (FB)	DHL	CA 125
Disgerminoma	-	+/-	++	+/-
T. senos endodérmicos	++	-		+/-
Teratoma inmaduro	+/-			+/-
T. mixto de células germinales	+/-	+/-	+/-	+/-
Coriocarcinoma		++		
Carcinoma embrionario	+/-	+		
Poliembrioma	+/-	+		

CUADRO 1. RELACIÓN MARCADORES TUMORALES CON HISTOLOGÍAS GERMINALES

- **Disgerminomas:** se diagnostican con mayor frecuencia en el embarazo (38 %), son bilaterales en el 10-15 %.
- **Tumor de senos endodérmicos:** representa el 1% de las neoplasias malignas del ovario, son agresivos y de crecimiento rápido.
- **Carcinoma embrionario:** tumor maligno de elementos embrionarios primitivos, similar histológicamente al que se origina en los testículos.
- **Coriocarcinoma:** el no gestacional es poco frecuente, pero de peor pronóstico que el gestacional.
- **Teratoma inmaduro:** son el 3 % de los teratomas, están formados por derivados de las tres capas germinales. La presencia de estructuras inmaduras embrionarias es lo que lo caracteriza.

El manejo quirúrgico es cirugía diagnóstica, estadificadora y terapéutica. Siendo tumores que se presentan en pacientes jóvenes, la cirugía conservadora es el tratamiento ideal para ellas. El 60 % de las pacientes se

presentan en EC I y solo un 20-30 % se diagnostican en EC III. Sin embargo en pacientes con disgenesia gonadal como el síndrome de Turner o el síndrome de Sweyer se deberá hacer la salpingo-ooforectomía bilateral por el alto riesgo de desarrollar tumores germinales.

La linfadenectomía retroperitoneal no ha mostrado beneficio en la sobrevida, solo el 10 % de las pacientes tienen enfermedad ganglionar sin sospecha macroscópica; sin embargo, ayuda a determinar las candidatas a quimioterapia neoadyuvante. Así mismo el riesgo de presentar afección ganglionar varia dependiendo de la histología siendo el más alto para el disgerminoma (28 %) seguido de tumores germinales mixtos (16 %) y teratoma inmaduro (8 %). Por lo anterior, las pacientes que se operaron sin criterio oncológico con las histologías mencionadas, en las cuales no tienen elevación de marcadores tumorales o evidencia por tomografía, se deberá de considerar la cirugía estadificadora para determinar si la paciente es candidata o no a recibir adyuvancia.<sup>(44)</sup>

Si de inicio, en pacientes con etapa clínica avanzada, la citorreducción le confiere mayor morbilidad, se deberá considerar la quimioterapia y posteriormente cirugía de intervalo en caso de persistir con enfermedad. En caso de presentar un teratoma en la cirugía inicial que recibió quimioterapia adyuvante y continua con tumoración residual, se deberá de operar debido a que se ha documentado que en el 55 % se observó necrosis, 25 % teratoma inmaduro, 10 % teratoma maduro y 10 % con componente diferente a teratoma.

El esquema de quimioterapia utilizado de primera elección es el cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP) y etopósido cisplatino (EP), estos esquemas no afectan la fertilidad ni incrementan el riesgo de teratogenicidad.<sup>(45)</sup>

Las pacientes con disgerminoma EC I y teratoma inmaduro EC IA G1 son candidatas a vigilancia posterior a la cirugía debido a la baja tasa de recurrencia (15-25 % para el disgerminoma y 10 % para el teratoma).

Pacientes con disgerminoma EC II-IV, teratoma inmaduro EC I G2-3 (riesgo de recurrencia del 25 y 42 %, respectivamente), tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma desde EC I deben de recibir tratamiento sistémico adyuvante.

El número de ciclos depende de la carga tumoral: 3 ciclos con citorreducción óptima y 4 con citorreducción sub-óptima.

El 90 % de las recurrencias se presentan en los primeros dos años (75 % en el primer año), siendo el abdomen el principal sitio y en orden el abdomen superior en 55-70 % y pelvis 30-45 %. El tratamiento, al ser una enfermedad poco frecuente, es extrapolado del cáncer de testículo siendo la quimioterapia el manejo. En las pacientes platino-sensibles se puede utilizar TIP (paclitaxel, ifosfamida, mesna y cisplatino), VEIP (vinblastina, ifosfamida, mesna, cisplatino) o VIP (etopósido, ifosfamida, mesna y cisplatino). En pacientes platino-resistentes se opta por paclitaxel/ifosfamida seguido de carboplatino a altas dosis y etopósido con rescate autólogo de células madre por 3 ciclos con tasas de respuesta del 50 %.<sup>(45)</sup>

El seguimiento se recomienda con marcadores tumorales y exploración física cada 2-4 meses por los primeros dos años, a partir del segundo año las consultas son cada 6 meses hasta los cinco años y posteriormente de manera anual. Los estudios de imagen en pacientes con preservación de la fertilidad es con ultrasonido pélvico cada 6 meses por 3-5 años. La tomografía abdominal se efectuará en caso de elevación de los marcadores tumorales o dependiendo de la sintomatología de cada paciente.<sup>(37)</sup>



## Tumores del estroma gonadal

Es una neoplasia poco frecuente, se caracteriza por su capacidad de secretar hormonas sexuales.

Se subdividen en:<sup>(46)</sup>

- Células de la granulosa
- Teratoma
- Fibroma
- Células de Sertoly
- Células de Sertoly-Leydig

### Cuadro clínico

A la exploración física son generalmente tumores de mas de 10 cm, multilobulados, asemejando un cistadenoma mucinoso, pueden tener síntomas de hiperestrogenismo. Hasta el 55 % tienen hiperplasia endometrial. Se clasifican en dos tipos:

- **Juvenil:** (5 %) durante la pubertad, pero es mas común en niñas y mujeres jóvenes. De forma bilateral en el 5 %. Presenta mayor tasa de proliferación y menor riesgo de presentar recidivas. Son menos diferenciados que el tipo adulto. Las recurrencias se pueden dar a los tres años. Las pacientes con hiperestrogenismo en pubertad precoz con sangrado uterino anormal, hiperplasia endometrial, virilización y tumoración pélvica es el cuadro clínico.<sup>(46)</sup>
- **Adulto:** (95 %) en mujeres de edad avanzada, en promedio 50 años. En el 95 % son unilaterales, 85 % en EC I con sobrevida a 5 años del 95 %. Las recurrencias tardías se diagnostican principalmente en pacientes menores de 40 años. En raras

ocasiones se acompaña de infertilidad y androgenismo. La hiperplasia endometrial en un 30-80 % con cáncer sincrónico de endometrio en el 13 %. Las recidivas son en tiempo promedio de 5-10 años en un 10-33 %.<sup>(47)</sup>

### **Marcadores tumorales**

**Hormona gonadotropina coriónica fracción beta (HGC):** es un marcador hormonal originado en el sincitiotrofoblasto, su valor es < 5 ng/mL con vida media de 16 a 24 horas.

**Alfa feto proteína (AFP):** es un antígeno fetal, siendo una glucoproteína de origen en el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal fetal. El valor normal es < 40 ng/mL, su vida media de 4,5 días.

**Deshidrogenasa láctica (DHL):** es una isoenzima glucolítica, se considera como un marcador tumoral no específico ya que se relaciona con daño celular y necrosis. Su valor normal es de 95-200 U/L.

**Inhibina A:** es una glucoproteína con función de regular la secreción de la hormona folículo estimulante, su sitio productor es el ovario en las células de la granulosa. Hay dos isoformas, la A y la B, ambas tienen subunidad alfa idéntica, pero difieren en la subunidad beta (Beta A y Beta B). Generalmente es indetectable en la postmenopausia.<sup>(48)</sup>

**Estradiol:** es poco confiable debido a que hay ausencia en su secreción en el 30 %.

**Hormona antimülleriana:** es producida por células de la granulosa, es indetectable en la postmenopausia. Se recomienda como parte del abordaje diagnóstico en pacientes con tumores de células de la granulosa contar con biopsia endometrial. Histopatológicamente las células de la granulosa tienen citoplasma escaso con núcleo «café-frijol». Se organizan

en pequeños grupos llamados cuerpos de Call-Exner que semejan los folículos primordiales.<sup>(49)</sup>

## Tratamiento

El 95 % de las pacientes al diagnóstico se encontrarán en una EC IA. El tratamiento quirúrgico sigue las mismas pautas que en el cáncer epitelial de ovario. Las pacientes EC IA G1 y G2 son candidatas a cirugía preservadora de la fertilidad.

Características de alto riesgo: en EC I, tumoraciones voluminosas (> 10 cm) con ruptura capsular, histologías pobremente diferenciadas con alto índice mitótico (> 5 mitosis/campo), invasión del espacio linfocascular así como las EC II-IV; y en el subtipo adulto se adiciona la ausencia de cuerpos de Call-Exner. La quimioterapia adyuvante se basa en estudios retrospectivos dada la rareza de la enfermedad, el esquema se basa en bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) y como alternativa etopósido/cisplatino o ciclofosfamida/doxorubicina/cisplatino.

En pacientes que no toleren la quimioterapia se puede optar por tratamiento hormonal con agonistas de la LHRH (leuprolida, goserelina) en pacientes premenopáusicas, los antiestrogénicos (tamoxifeno) o algún inhibidor de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestrano).

En cuanto a la radioterapia, los tumores de la granulosa son radiosensibles, sin embargo, no se cuenta con estudios prospectivos, y cuenta con mayor riesgo que beneficio por la toxicidad, por lo que solo es utilizada en enfermedad pélvica y en pacientes seleccionados.<sup>(48)</sup>

Las recurrencias se presentan en un 30-45 %. Hasta el 30 % de los tumores no produce estradiol. Los marcadores tumorales útiles para el seguimiento son la inhibina y el estradiol. La enfermedad recurrente se

trata con progesterona sola o en combinación con tamoxifeno; también se puede utilizar el esquema empleado de quimioterapia en tratamiento inicial.<sup>(51)</sup>

En EC I la supervivencia a 5 años es del 95 %, la mediana para la recaída es de aproximadamente 4 a 6 años, pero las recurrencias tardías pueden presentarse hasta 40 años después.

## Tumores metastásicos

Representan el 6-9 % de los tumores de ovario, por lo que distinguirlos de tumores que son originarios del ovario constituye un reto diagnóstico ya que hasta un 50 % son diagnosticados erróneamente. El pronóstico es mejor cuando son metastásicos de los órganos genitales.<sup>(52)</sup>

Las vías de diseminación del cáncer hacia el ovario son:

- Invasión directa
- Invasión transcelómica
- Hematógena
- Linfática

La vía linfática es la más común en tumores de origen gástrico debido a que el drenaje de las vías urogenitales asciende por los linfáticos lumbares hasta la cisterna de quilo donde confluyen los linfáticos intestinales que a su vez se conectan con la vía celiaca a los ganglios gástricos, pancreáticos, hepáticos y mesentéricos. Los tumores del colon invaden vía hematógena al ovario y los tumores ginecológicos lo hacen por continuidad.<sup>(53)</sup>

## Tumor de Krükenberg

Originalmente descrito por **FRIEDRICH ERNS KRÜKENBERG** en 1896 describiendo cinco casos de pacientes de edad temprana, ascitis, tumores bilaterales de superficie irregular alternando con zonas firmes mixomatosas. Se emplea para tumores cuyo componente mayor al 10 % de células en anillo de sello, sin la presencia de células claras o carcinoma mucinoso.

Dentro de su origen, la mayoría provienen del estómago (76 %) seguidos de colon (11 %), mama (4 %), vías biliares (3 %), apéndice (3 %) y el resto de páncreas, cérvix, vejiga y riñón. Cerca del 80 % son bilaterales, sólidos, de tamaño por lo general menor a 10 cm.

Histológicamente contienen diferentes componentes epiteliales y del estroma ovárico con células en anillo de sello (se caracterizan por un citoplasma vacuolado en forma de ojo de buey).<sup>(54, 55)</sup>

Puede generar confusión con el tumor de Sertoli-Leidig por:

- Ambos ocurren en la tercera a quinta década de la vida
- Ambos pueden producir andrógenos
- Ambos son de consistencia suave y edematosa
- Contienen un patrón lobular
- Las células en anillo de sello pueden estar presentes en los tumores de Sertoli-Leydig

En caso de que no se cuente con una lesión evidente del origen metastásico, se pueden emplear marcadores de inmunohistoquímica para orientar al origen diagnóstico del tumor primario.

*Mama:* MUC-1, CK7, receptores de estrógenos

*Gástrico:* CDX2, MC-5AC con estrógenos negativos

*Colon:* MUC-2, CDX2 y receptores de estrógenos negativos

La sobrevida media es de 9,8 meses con tasa 1 y 2 años del 37,9 % y 10,2 %. <sup>(56)</sup>

## **Cáncer de mama**

Tanto el cáncer ductal como el lobulillar pueden generar metástasis al ovario, el lobulillar lo hace con mayor frecuencia. Por lo que, en una paciente con antecedente de cáncer de mama lobulillar y evidencia de tumor ovárico, lo más probable es que su origen sea metastásico.

En las pacientes con mutación de BRAF presente, se deberá descartar un segundo tumor primario de primera instancia, por lo que el perfil inmunohistoquímico tiene mayor relevancia; GATA3, mamoglobina y GGDFP-15 apoyan el origen metastásico, mientras que MUC-5AC, Ca 19.9, CK20, QT1 y PAX 8 orientan al origen ovárico. <sup>(54)</sup>

## **Cáncer de endometrio**

Ante un cáncer de endometrio, la frecuencia de invasión al ovario es del 5 % en etapas tempranas. Sin embargo, en enfermedad avanzada es importante distinguir entre una afección por metástasis al ovario o un doble primario sincrónico (ovario-endometrio). Es importante distinguir las debido a que un tumor doble primario sincrónico tiene mejor pronóstico con mejor sobrevida global. Estas pacientes por lo general son premenopaúsicas, 40 % son nulíparas y en el 33 % con obesidad. Existen criterios para distinguir el origen de la neoplasia, llamados criterios de Scully. <sup>(57)</sup>

ORIGEN ENDOMETRIO	ORIGEN OVARIO
Misma histología	Misma histología
Tumor endometrial de mayor tamaño que el ovárico	Tumor ovárico de mayor tamaño que el endometrial
Hiperplasia endometrial con atipias	Presencia de endometriosis ovárica
Invasión miometrial profunda	Localización en el parénquima ovárico
Invasión directa a anexos	Extensión directa del ovario hacia la pared uterina
Invasión vascular en miometrio	Invasión típica del cáncer de ovario
Invasión hacia otros órganos de manera típica endometrial	Tumor ovárico unilateral (80-90 %)
Tumor ovárico bilateral y/o multinodular	Sin hiperplasia atípica del endometrio
Localización hiliar, invasión vascular, implantes en superficie	
Ausencia de endometriosis ovárica	
Aneuploidía con DNA similar o diploidía de ambos tumores	

### Cáncer cérvico-uterino

Su incidencia es hasta del 17,4 % para el carcinoma epidermoide y hasta el 28,6 % para el adenocarcinoma. Cuando el cáncer cérvico-uterino invade el ovario, este tiende a ser quístico con superficie lisa, suele ser unilateral en el 55 % y el tamaño es mayor a 10 cm en el 25 %. Histológicamente tienen un grado nuclear alto, eosinofilia luminal citoplasmática con mitosis apicales.<sup>(58)</sup>

### Cáncer gástrico

Es el origen más frecuente (76 %), su diagnóstico es apoyado por el estudio de inmunohistoquímica (CK7, CK20 y MUC-5AC). Por imagen suelen ser bilaterales, lobulados y generalmente sólidos, aunque pueden tener lesiones quísticas. En caso de que se considere quirúrgico en conjunto con la gastrectomía, se deben de llevar a resección debido a que mejoran la

sobrevida media en pacientes sin ascitis (22 meses), comparado con pacientes con ascitis (13 meses) y en pacientes en los que no se resecan (9 meses). Dentro de los factores pronósticos favorables son: ausencia de enfermedad extraovárica, lesiones metacrónicas, unilaterales y estado postmenopáusico. <sup>(54, 55)</sup>

### **Cáncer colorrectal**

Es el segundo lugar de origen de tumores metastásicos y son bilaterales en el 56 %. Se consideran tumores quimiorresistentes y se presentan en edades más tempranas. Si se asocian con carcinomatosis peritoneal les confiere peor pronóstico (10 vs 25 meses). Histológicamente contienen necrosis, atipia y perfil de inmunohistoquímica para ACE, CK20, CDX2 y son negativos para CK7, receptores de estrógeno y Ca 125. Por estudios de imagen asemejan a un tumor mucinoso con patrón quístico o mixto. <sup>(54, 55)</sup>

### **Tumores apendiculares**

Los tumores mucinosos del apéndice constituyen un grupo de neoplasias que suelen afectar al ovario. Dentro de los tumores apendiculares se desprende el pseudomixoma *peritonei* debido a que es una entidad clínico-patológica caracterizada por la presencia de ascitis mucinosa acompañada de epitelio mucinoso de bajo grado en las superficies peritoneales, la cual afecta frecuentemente al ovario. Se cuenta también con un perfil de inmunohistoquímica para diagnosticarlo, siendo CK7, CK20, CDX2 y ACE (los mismos para el carcinoma colorrectal). <sup>(58)</sup>



## Cáncer de pulmón

Representan el 0,4 %, sin embargo, por la alta incidencia del cáncer de pulmón se debe de tener en consideración durante el abordaje diagnóstico. Hacer esta diferencia no es una tarea sencilla debido a que no se cuenta con un marcador de inmunohistoquímica único. Se recomienda el uso de CK7, CK 20 y TTF-1 para su diagnóstico, ya que hasta el 70 % de los adenocarcinomas de pulmón lo presentan.<sup>(58)</sup>

## Melanoma

Son muy raras, se debe de realizar un estudio de inmunohistoquímica para corroborar su origen (S-100, HMB-45 y MELAN-A). Sus características microscópicas son nucléolos prominentes, pseudoinclusiones citoplasmáticas y pigmentos intracitoplasmáticos.<sup>(52)</sup>

## Bibliografía

- (1) LANDRUM LM, JAVA J, MATHEWS CA, ET AL. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):12-18. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.001>>
- (2) THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY. March, 2021.
- (3) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BREST A, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*, National Cancer Institute. Bethesda, April 2021.
- (4) MATULONIS U, SOOD A, FALLOWFIELD L, ET AL. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16061. <<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>>
- (5) MEINHOLD-HEERLEIN I, FOTOPOULOU C, HARTER P, KURZEDER C, MUSTEA A, WIMBERGER P, HAUPTMANN S, SEHOULI J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube

- and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):695–700. <<https://doi.org/10.1007/s00404-016-4035-8>>
- (6) TESTA U, PETRUCCI E, PASQUINI L, CASTELLI G, PELOSI E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines.* 2018;5(1):16. <<https://doi.org/10.3390/medicines5010016>>
- (7) LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA AM. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304. <<https://doi.org/10.3322/caac.21559>>
- (8) RAMALINGAM P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(2):166-176.
- (9) LANAU AL. Moléculas asociadas al cáncer de ovario para la mejora de su diagnóstico y tratamiento, programa de Doctorado de B. M., Universidad Nacional Autónoma de Barcelona, 2017.
- (10) SOLANO AR, ACETO GM, DELETTIERES D, VESCHI S, NEUMAN MI, ALONSO E, CHIALINA S, CHACÓN RD, MARIANI-COSTANTINI R, PODESTÁ EJ. BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus.* 2012;1:20. <<https://doi.org/10.1186%2F2193-1801-1-20>>
- (11) MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, SINGH N, RYAN A, KARPINSKYJ C, CARLINO G, TAYLOR J, MASSINGHAM SK, RAIKOU M, KALSI JK, WOOLAS R, MANCHANDA R, ARORA R, CASEY L, DAWNAY A, DOBBS S, LEESON S, MOULD T, SEIF MW, SHARMA A, WILLIAMSON K, LIU Y, FALLOWFIELD L, MCGUIRE AJ, CAMPBELL S, SKATES SJ, JACOBS IJ, PARMAR M. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2182-2193. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00731-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00731-5)>
- (12) BUYS SS, PARTRIDGE E, BLACK A, JOHNSON CC, LAMERATO L, ISAACS C, REDING DJ, GREENLEE RT, YOKOCHI LA, KESSEL B, CRAWFORD ED, CHURCH TR, ANDRIOLE GL, WEISSFELD JL, FOUAD MN, CHIA D, O'BRIEN B, RAGARD LR, CLAPP JD, RATHMELL JM, RILEY TL, HARTGE P, PINSKY PF, ZHU CS, IZMIRLIAN G, KRAMER BS, MILLER AB, XU JL, PROROK PC, GOHAGAN JK, BERG CD; PLCO PROJECT TEAM. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-2303. <<https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>>
- (13) KOBAYASHI H, YAMADA Y, SADO T, SAKATA M, YOSHIDA S, KAWAGUCHI R, KANAYAMA S, SHIGETOMI H, HARUTA S, TSUJI Y, UEDA S, KITANAKA T. A randomized study of screening

for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(3):414-420. <doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01035.x>

- (14) BERCHUCK A, HAVRILESKY LJ, KAUFF ND. Is There a Role for Ovarian Cancer Screening in High-Risk Women? *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1384-1386. <<https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.0045>>
- (15) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BREST A, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*.
- (16) ABDURRAHMAN HA, JAWAD AK, ALALALF SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):41. <<https://doi.org/10.1186/s13048-018-0419-7>>
- (17) BONIFÁCIO VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1219:355-363. <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4_18)>
- (18) DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, DIMET J, WINER N, DUCARME G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. <<https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>>
- (19) ALLARD J, SOMERS E, THEIL R, MOORE RG. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):5535. <DOI:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5535>
- (20) ELIAS KM, GUO J, BAST RC Jr. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Dec;32(6):903-914. <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.003>>
- (21) AREND R, MARTINEZ A, SZUL T, BIRRER MJ. Biomarkers in ovarian cancer: To be or not to be. *Cancer*. 2019;125(Suppl 24):4563-4572. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32595>>
- (22) YOKOYAMA Y, GRÜNEBACH F, SCHMIDT SM, HEINE A, HÄNTSCHEL M, STEVANOVIC S, RAMMENSEE HG, BROSSART P. Matrilysin (MMP-7) is a novel broadly expressed tumor antigen recognized by antigen-specific T cells. *Clin. Cancer Res*. 2008;14(17):5503-5511. <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4041>>
- (23) BASHA MAA, METWALLY MI, GAMIL SA, KHATER HM, ALY SA, EL SAMMAK AA, ZAITOUN MMA, KHATTAB EM, AZMY TM, ALAYOUTY NA, MOHEY N, ALMASSRY HN, YOUSEF HY, IBRAHIM SA, MOHAMED EA, MOHAMED AEM, AFIFI AHM, HARB OA, ALGAZZAR HY. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *Eur Radiol*. 2021;31(2):674-684. <<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07143-7>>

- (24) TIMMERMAN D, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;0:1-22. <[doi:10.1136/ijgc-2021-002565](https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002565)>
- (25) ANDREOTTI R, TIMMERMAN D, STRACHOWSKI LM, FROYMAN W, BENACERRAF BR, BENNETT GL, BOURNE T, BROWN DL, COLEMAN BG, FRATES MC, GOLDSTEIN SR, HAMPER U, HORROW MM, HERNANZ-SCHULMAN M, REINHOLD C, ROSE SL, WHITCOMB BP, WOLFMAN WL, GLANC P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294:168-185. <<https://doi.org/10.1148/radiol.2019191150>>
- (26) SHETTY J, PRIYADARSHINI P, PANDEY D, MANJUNATH AP. Modified Goff Symptom Index: Simple triage tool for ovarian malignancy. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(3):e370-375. <<https://doi.org/10.18295/squmj.2015.15.03.011>>
- (27) BAILEY J, TAILOR A, NAIK R, LOPES A, GODFREY K, HATEM HM, MONAGHAN J. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(Suppl 1):30-34. <<https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00468.x>>
- (28) HEUDEL PE, DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M, TAIEB S, GENESTIE C, SELLE F, MORICE P, ROUZIER R, RAY-COQUARD I. Multidisciplinary management of advanced ovarian cancer for an optimal therapeutic strategy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(2):175-180.
- (29) STEIN EB, WASNIK AP, SCIALIS AP, KAMAYA A, MATUREN KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):545-562. <<https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.004>>
- (30) SHAABAN A, REZVANI M. Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21(4):247-259. <<https://doi.org/10.1097/rmr.0b013e31823d8063>>
- (31) BEREK JS, KEHOE ST, KUMAR L, FRIEDLANDER M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):59-78. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>>
- (32) ORR B, EDWARDS RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-964. <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.010>>
- (33) CORTÉS S, BOTELLO D, BROM R, CAPDEVILLE D, RECINOS E, STANKOV A. Conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en carcinoma epitelial de ovario. *Cancerología*. 2007;2(Supl 1):s43-s46.
- (34) TRIMBOS JB, TIMMERS P, PECORELLI S, COENS C, VEN K, VAN DER BURG M, CASADO A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from

- a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):982-987. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djq149>>
- (35) TROPÉ C, KAERN J. Primary surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Oct;32(8):844-852. <<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.036>>
- (36) TRIMBOS JB, VERGOTE I, BOLIS G, VERMORKEN JB, MANGIONI C, MADRONAL C, FRANCHI M, TATEO S, ZANETTA G, SCARFONE G, GIURGEA L, TIMMERS P, COENS C, PECORELLI S, FOR THE EORTC-ACTION COLLABORATORS. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):113-25.
- (37) SWART A. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol.* 2007;25:5509-5509. <[doi:10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.5509](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.5509)>
- (38) COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, LEDERMANN J, MCCLUGGAGE WG, MCNEISH I, MORICE P, PIGNATA S, RAY-COQUARD I, VERGOTE I, BAERT T, BELAROUSSI I, DASHORA A, OLBRECHT S, PLANCHAMP F, QUERLEU D; ESMO-ESGO OVARIAN CANCER CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>>
- (39) FAGOTTI A, FERRANDINA G, VIZIELLI G, FANFANI F, GALLOTTA V, CHIANTERA V, COSTANTINI B, MARGARITI PA, GUELI ALLETTI S, COSENTINO F, TORTORELLA L, SCAMBIA G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016;59:22-33. <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>>
- (40) BANERJEE S, GONZALEZ-MARTIN A, HARTEP, LORUSSO D, MOORE KN, OAKNIN A, RAY-COQUARD I. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001110. <<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001110>>
- (41) GRANADOS M, ARRIETA O, HINOJOSA J. *Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia.* 1a Ed. Ciudad de México: El Manual Moderno; 2016.
- (42) HANNIBAL CG, FREDERIKSEN K, VANG R, KURMAN RJ, KJAER SK. Risk of specific types of ovarian cancer after borderline ovarian tumors in Denmark: A nationwide study. *Int J Cancer.* 2020;147(4):990-995. <<https://doi.org/10.1002/ijc.32864>>

- (43) MATSUO K, MACHIDA H, MANDELBAUM RS, GRUBBS BH, ROMAN LD, SOOD AK, GERSHENSON DM. Mucinous borderline ovarian tumor versus invasive well-differentiated mucinous ovarian cancer: Difference in characteristics and outcomes. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):230-237. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.003>>
- (44) BOURDEL N, HUCHON C, ABDEL WAHAB C, AZAÏS H, BENDIFALLAH S, BOLZE PA, BRUN JL, CANLORBE G, CHAUVET P, CHEREAU E, COURBIERE B, DE LA MOTTE ROUGE T, DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M, EYMERIT-MORIN C, FAUVET R, GAUROY E, GAUTHIER T, GRYNBERG M, KOSKAS M, LAROUZEE E, LECOINTRE L, LEVÊQUE J, MARGUERITTE F, MATHIEU D'ARGENT E, NYANGOHTIMOH K, OULDAMER L, RAAD J, RAIMOND E, RAMANAH R, ROLLAND L, ROUSSET P, ROUSSET-JABLONSKI C, THOMASSIN-NAGGARA I, UZAN C, ZILLIOX M, DARAÏ E. Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:492-501. <<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.045>>
- (45) BROWN J, FRIEDLANDER M, BACKES FJ, HARTEP, O'CONNOR DM, DE LA MOTTE ROUGE T, LORUSSO D, MAENPAA J, KIM JW, TENNEY ME, SECKL MJ. Gynecologic Cancer Intergroup (GFIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S48-S54. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000223>>
- (46) SHAABAN AM, REZVANI M, ELSAYES KM, BASKIN H JR, MOURAD A, FOSTER BR, JARBOE EA, MENIAS CO. Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics.* 2014;34(3):777-801. <<https://doi.org/10.1148/rg.343130067>>
- (47) ABDUL RAZAK AR, LI L, BRYANT A, DIAZ-PADILLA I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(3):CD007584. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007584.pub2>>
- (48) LI W, WU X, FANG C, YAO J, GUO Y, ZHANG S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J.* 2009;30(2):247-52.
- (49) FÄRKKILÄ A, HALTIA UM, TAPPER J, MCCONECHY MK, HUNTSMAN DG, HEIKINHEIMO M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med.* 2017;49(5):435-447. <<https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1294760>>
- (50) WU H, PANGAS SA, ELDIN KW, PATEL KR, HICKS J, DIETRICH JE, VENKATRAMANI R. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(1):138-143. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.09.008>>
- (51) LI J, CHU R, CHEN Z, MENG J, YAO S, SONG K, KONG B. Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: A review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1771-1778. <<https://doi.org/10.1111/aogs.14189>>

- (52) ISLA ORTIZ D, MONTALVO ESQUIVEL G, SALCEDO HERNANDEZ R. *Ginecología Oncológica*. CDMX: Mc Graw Hill; 2020. 1ra ed.
- (53) SKÍRNISSDÓTTIR I, GARMO H, HOLMBERG L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):166-171. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.005>>
- (54) KARPATHIOU G, CHAULEUR C, HATHROUBI S, PEOC'H M. Secondary Tumors of the Gynecologic Tract: A Clinicopathologic Analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jul;38(4):363-370. <<https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000516>>
- (55) AZIZ M, KASI A. Krukenberg Tumor. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- (56) LIONETTI R, DE LUCA M, TRAVAGLINO A, RAFFONE A, INSABATO L, SACCONI G, MASCOLO M, D'ARMIENTO M, ZULLO F, CORCIONE F. Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):15-23. <<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05167-z>>
- (57) SHIN W, PARK SY, KANG S, LIM MC, SEO SS. How to manage synchronous endometrial and ovarian cancer patients? *BMC Cancer*. 2021;21(1):489. <<https://doi.org/10.1186/s12885-021-08220-w>>
- (58) KUBEČEK O, LACO J, ŠPAČEK J, PETERA J, KOPEČKÝ J, KUBEČKOVÁ A, FILIP S. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(5):295-307. <<https://doi.org/10.1007/s10585-017-9856-8>>





# Cáncer de vulva

**JUAN CARLOS STARINGER**

HOSPITAL ITALIANO (LA PLATA)

## Resumen

En la actualidad, debido al mayor conocimiento del cuidado de la salud en la población general, empiezan a diagnosticarse tumores en etapas más tempranas y, muchas veces, subclínicos. Basado en que los métodos complementarios de diagnóstico empleados en el preoperatorio de las pacientes con cáncer demuestran poca especificidad para la detección de la invasión linfática, lo que incluye la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética e incluso la tomografía con emisión de positrones (FDG-PET), surge como un avance en la estadificación del cáncer de vulva la biopsia del ganglio centinela. Desde que en los últimos años se introdujo el concepto de cirugía conservadora del órgano, diferentes tumores comenzaron a extirparse con resección local radical, es decir, la extirpación del tumor con un margen de tejido macroscópicamente sano de por lo menos 1 cm en todo su perímetro. En lo referente al manejo quirúrgico de los ganglios, también hubo replanteos. El concepto de la biopsia del ganglio centinela (GC) está basado en dos principios básicos: a) la existencia de un ordenado y predecible patrón de drenaje linfático de un tumor primario a un ganglio regional; b) el funcionamiento de este primer ganglio como filtro efectivo para las células tumorales, siendo éste representativo del resto de los ganglios de la región. Conceptualmente, los ganglios centinelas son predictivos de la red linfática regional y, en teoría, la identificación y su estado histopatológico son utilizados para determinar la extensión de la linfadenectomía. La finalidad de la correcta detección y estudio del ganglio centinela es cumplir con un paso imprescindible en el manejo del cáncer, la estadificación, un eslabón entre el diagnóstico y el tratamiento que nos permite hablar un idioma común, definir



la o las modalidades terapéuticas, evaluar resultados y predecir un pronóstico. Lo descrito hasta la actualidad es que el drenaje linfático de la vulva es sistemático y constante, en primera instancia, hacia los ganglios inguinales superficiales, para pasar en una segunda etapa a los ganglios inguinales profundos dentro de la misma área anatómica topográfica, región inguinocrural (triángulo femoral o de Scarpa). Con el advenimiento del estudio del ganglio centinela, se incorpora una nueva modalidad de búsqueda ganglionar y empezamos a hablar del mapeo linfático, o sea, del estudio de áreas anatómicas más extensas, siendo esto posible gracias al empleo de un radiocoloide, tecnecio<sup>99</sup>, y la linfocentellografía. Se adiciona un colorante vital, azul patente, con la finalidad de darle tinción y reconfirmar que ese fuese realmente el primer ganglio; es decir, empleamos un método combinado para mayor eficacia del procedimiento. En la práctica quirúrgica he constatado, luego de varios mapeos linfáticos en cáncer de vulva, que la región inguinocrural no es la única región a la que puede drenar esta patología.

## Palabras clave

Ganglio centinela; cáncer de vulva; mapeo linfático; radiocoloide; azul patente.

## Abstract

Nowadays, thanks to the greater knowledge about health care of general population, tumors start being diagnosed at earlier stages and, in several occasions, when they are subclinical. Since the complementary diagnostic methods employed in the preoperative management of cancer patients show low specificity in the detection of the lymphatic system cancer, including ultrasound scans, CT scans, MRI and even PET scans, the sentinel lymph node biopsy appears as an advancement in the vulvar cancer staging. As in the last years the concept of conserving surgery was introduced, several tumors have been removed through wide local excision, that is to say, the resection of the tumor with a 1 cm or wider margin of normal tissue around it. Moreover, there has also been reconsideration regarding the surgery of lymph nodes. The concept of sentinel lymph node biopsy is based on two basic principles: a) the existence of an organized and predictable pattern of lymphatic drainage from

a primary tumor to a regional lymph node; b) this primary lymph node function as an effective filter for the tumor cells, this being representative of the rest of the lymph nodes in the region. Conceptually, the sentinel lymph nodes predict the regional lymphatic network, and, in theory, its identification and histopathological status are used to determine the lymphadenectomy extension. The aim of the correct detection and study of the sentinel lymph node is to take an essential step in the cancer management, the staging, a link between the diagnosis and the treatment which allows us to speak the same language, define the therapeutic modalities, assess results and predict the prognosis. Up to these days, it is known that, in a first instance, the vulvar lymphatic drainage is systematic and steady to the superficial inguinal lymph nodes and, in a second instance, to the deep inguinal lymph nodes among the same topographic location, the inguinocrural region (the femoral or Scarpa triangle). With the advent of the study of the sentinel lymph node, a new way of searching lymph nodes is introduced and the lymphatic mapping appears, that is, the study of wider anatomical areas. This is possible thanks to a radiocolloid, technetium<sup>99</sup>, and to the lymphoscintigraphy. A new vital dye, patent blue, is added with the purpose of ensuring that it actually was the primary lymph node. In other words, a new combined method is employed to guarantee greater reliability in the procedure. In the surgical practice, I have proved that, after several lymphatic mappings of vulvar cancer, the inguinocrural region is not the only region into which this pathology can be drained.

## Keywords

Sentinel lymph node; vulvar cancer; lymphatic mapping; radiocolloid; vital blue dye.

## Introducción

El cáncer de la vulva representa del 5 al 8 % de los casos de cáncer del aparato genital femenino. La vulva es el órgano externo ubicado en el periné anterior, inmediatamente exterior a la vagina, que incluye el monte de Venus, los labios mayores y menores, el clítoris, las glándulas vestibulares, las glándulas de Bartholin y el perineo.

Los labios mayores son el sitio más común de compromiso por el cáncer y representa aproximadamente el 50 % de los casos. Los labios menores representan del 15 al 20 % de los casos de carcinoma de vulva. El clítoris, las glándulas vestibulares y las de Bartholin se ven comprometidas con menor frecuencia.<sup>(1)</sup> Las lesiones suelen ser multifocales en aproximadamente el 5 % de los casos, siendo en el 90 % de los casos el tipo histológico de células escamosas o epidermoides.<sup>(2)</sup>

## Epidemiología

El cáncer de la vulva es la cuarta neoplasia maligna más común del tracto genital femenino. La Sociedad Americana del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica estimó sus números de casos nuevos y defunciones por cáncer de vulva para el 2022.<sup>(3)</sup>

*Casos nuevos:* 6.330

*Defunciones:* 1.560

La incidencia de la enfermedad preinvasiva de la vulva se ha duplicado en la última década, y esto puede traducirse en un marcado aumento en la incidencia del carcinoma vulvar invasivo en el futuro próximo. Dado que el cáncer de vulva es raro y no es monitoreado por la Organización Mundial

de la Salud (OMS), la incidencia global de esta enfermedad no se conoce con precisión.

## Etiología

La incidencia del carcinoma vulvar tiene un pico bimodal. Actualmente, se sugiere que el desarrollo del carcinoma vulvar en mujeres jóvenes se correlaciona con la infección por **el virus del papiloma humano** (VPH), siendo el tipo 16 el más frecuentemente observado. En las mujeres mayores, la etiología del carcinoma se atribuye a lesiones inflamatorias crónicas de la vulva (distrofias, liquen escleroso) u otros co-factores poco conocidos.

La tinción inmunohistoquímica, en los preparados anatomopatológicos de parafina con la proteína supresora tumoral P16, sería definitiva para establecer la relación o no con el VPH.

Las estimaciones indican que las mujeres fumadoras tienen un aumento de 4 a 5 veces en la incidencia del carcinoma *in situ* de la vulva, y un aumento del 20 % en el carcinoma infiltrante. La incidencia de carcinoma vulvar *in situ* y carcinoma infiltrante es mayor en mujeres con múltiples parejas sexuales y en mujeres con antecedentes de infección por VPH. Por último las mujeres que tienen antecedentes de verrugas genitales o enfermedades relacionadas con el VPH, poseen un riesgo relativo de carcinomas *in situ* e infiltrante mayor.<sup>(4)</sup>

## Factores de riesgo

En muchos casos, la evolución del cáncer de vulva está precedida por condilomas o displasia escamosa. Las pruebas predominantes corroboran

al virus del papiloma humano (HPV) como un factor causal de muchos carcinomas del tracto genital.<sup>(5)</sup> Los tipos basaloide y verrugoso relacionados con el HPV se vinculan con la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN). Aproximadamente entre el 75 al 100 % de los carcinomas del tipo basaloide y verrugoso albergan la infección por el HPV. Además de la prevalencia mucho más alta del HPV en estos subtipos que en los subtipos queratinizantes, los subtipos basaloide y verrugoso también comparten muchos factores de riesgo comunes con el cáncer del cuello uterino, como la multiplicidad de las parejas sexuales, la edad temprana al inicio de las relaciones sexuales y antecedentes de pruebas de Papanicolaou anormales.<sup>(6)</sup> Las VIN relacionadas con el HPV (denominadas VIN tipo usual, cuando son de grado alto 2 y 3) son más comunes en mujeres menores de 50 años de edad, mientras que las VIN no relacionadas con el HPV (denominadas VIN tipo diferenciado, cuando son de grado 3) son más comunes en mujeres de mayor edad. El primer tipo de lesión VIN grado 1 ya no se clasifica como VIN.

Además debe considerarse el antecedente de cáncer genital previo o concomitante, el tabaquismo y la inmunosupresión.<sup>(4-7-8)</sup>

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva (ISSVD, por sus siglas en inglés: *International Society for the Vulvovaginal Disease*) describe las siguientes lesiones precursoras para el cáncer de la vulva: a) lesiones de alto grado asociadas a HPV (VIN usual) puede ser verrugoso, basaloide o mixto; b) lesiones no asociadas a HPV (VIN diferenciado) asociado a hiperplasia de células escamosas y c) no clasificables (NOS), por ejemplo VIN pagetoide.

No se consideran VIN las lesiones no escamosas, como por ejemplo melanomas. Estos precursores tienen distintos factores de riesgo, por lo tanto se presentan en distintos grupos etarios llevando a diferentes

caminos para el desarrollo del cáncer de vulva. A pesar de todo siguen siendo las lesiones HPV relacionadas las de mejor pronóstico.<sup>(9-10)</sup>

## Fisiopatología

El desarrollo de las displasias y del cáncer de la vulva en la mayoría de las pacientes está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (HPV). Se sabe que ciertas cepas de este virus son más oncogénicas que otras. Los subtipos de HPV de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) tienen más probabilidades de estar asociados con las neoplasias y cáncer de cuello uterino, vagina, ano, orofaringe, laringe y vulva. El ADN de los HPV 16 y 18 se ha detectado hasta en un 60 % de las pacientes con cáncer de vulva.

El mecanismo de transformación que provoca el HPV a displasia y cáncer no se conoce bien. Sin embargo, se sabe que el HPV actúa sobre las células normales del cuello uterino, liberando factores oncogénicos que inactivan la proteína E2 y sobre-expresan las proteínas E6 y E7. La proteína E6 del HPV tiene la capacidad de unirse a la proteína p53 del huésped a la cual degrada. La proteína E7 del HPV se une a la proteína producto del gen del retinoblastoma (pRb1), a la cual inactiva. La consecuencia de esto sería la pérdida de la regulación del ciclo celular, originando mutaciones y por último inmortalidad de células atípicas, o sea, displasias y/o cáncer. Se cree que los tipos virales oncogénicos tienen una mayor afinidad por estas proteínas celulares, lo que explicaría el mayor riesgo de transformación maligna. Algunas infecciones de éstas pueden coexistir en el epitelio por largo tiempo sin integrarse a las células huésped (estado episomal) pudiendo ser o no eliminadas por el sistema inmune. Otras veces, las infecciones (recientes o no) inician la integración del ADN viral con el ADN

del huésped, con la interrupción de la regulación normal de las oncoproteínas E6 y E7. Esta producción incrementada de los productos del gen E6 y E7 podría dar como resultado la transformación oncogénica ya descrita. <sup>(10-11-12)</sup>

## Características histopatológicas

Las características histopatológicas influyen en el modelo de diseminación. Las lesiones bien diferenciadas tienden a diseminarse a lo largo de la superficie con mínima invasión del estroma, mientras que las lesiones anaplásicas tienen una mayor probabilidad de ser profundamente invasivas. La diseminación más allá de la vulva puede producirse por contigüidad a órganos adyacentes como la vagina, la uretra, el ano, etc. Otra modalidad de propagación de esta patología es por medio del sistema linfático a los ganglios inguinales, femorales y luego a los ganglios pélvicos, pudiendo en algunos casos continuar esta diseminación a la cisterna de Pecquet y luego por el conducto torácico desembocar en el confluente yugulo-subclavio izquierdo, propagación que justifica el evento de padecer una adenopatía en la fosa supraclavicular izquierda. Por último, la diseminación hematógena es la menos frecuente de todas. <sup>(13)</sup>

## Anatomía patológica

El carcinoma escamoso o epidermoide representa aproximadamente el 90 % de todos los casos. Los melanomas, adenocarcinomas, basaliomas, carcinomas verrugosos, sarcomas y linfomas ocurren en el porcentaje restante.

En las mujeres jóvenes, es habitual observar en forma adyacente al cáncer, focos o áreas de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN-HPV relacionado), mientras que en las pacientes mayores, la asociación del cáncer se suele presentar con el liquen escleroso.

Considerando que los tumores epiteliales ocupan el primer lugar en frecuencia, podemos diferenciarlo en dos grandes grupos teniendo en cuenta su presentación y etiología.<sup>(14)</sup>

	DIFERENCIADO	BASALOIDE Y OTROS
<b>Edad</b>	Mayores (séptima década)	Jóvenes (<55 años)
<b>Asociación HPV</b>	Raro, en ocasiones HPV 5 y 6 (bajo riesgo)	Frecuente, HPV 16 y 18 (alto riesgo)
<b>Asociación con VIN</b>	Raro. Tipo bien diferenciado. Frecuente evolución a infiltración	Frecuente. Tipo basaloide. Baja frecuencia de infiltración
<b>Incidencia</b>	80 %	20 %
<b>Subtipos histológicos más frecuentes</b>	Escamoso bien diferenciado, queratinizante	Condilomatoso y basaloide
<b>Frecuencia de afectación vaginal y cervical</b>	Menor	Mayor
<b>Asociación a liquen escleroso y distrofas</b>	Frecuente	Raro
<b>Mutación P16</b>	Rara	Frecuente
<b>Mutación P53</b>	Frecuente	Rara

TABLA 1. TUMORES EPITELIALES



## Signos y síntomas

Son muy variados. Puede manifestarse como lesión ulcerada o tumor. En la enfermedad avanzada, además, puede presentarse un tumor ganglionar. Existe en estas pacientes una larga historia de prurito vulvar, probablemente asociado a una distrofia. El sangrado, dolor y/o secreción suelen ser síntomas ocasionales.

No hay un test de detección poblacional (*screening*) para el cáncer de vulva. Sin embargo deberíamos realizar un meticuloso control y advertir a todas las pacientes con antecedentes de VIN, cáncer de cuello uterino, vaginal y liquen escleroso.

El diagnóstico de carcinoma vulvar a menudo se retrasa. Las mujeres se niegan a buscar tratamiento durante un promedio de seis meses desde el inicio de los síntomas. Además, a menudo se produce un retraso en el diagnóstico después de que la paciente acude a su médico. En muchos casos no se realiza una biopsia de la lesión hasta que el problema no responde a numerosas terapias tópicas.

La presentación más común es una lesión pruriginosa o una formación tipo cuerpo extraño detectada por la misma paciente. Sin embargo, el cáncer vulvar temprano puede ser asintomático y reconocerse solo con una inspección cuidadosa de la vulva. Se debe realizar una biopsia en todas las lesiones visibles en la vulva.<sup>(4-15)</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia, la cual debe incluir parte de la piel circundante y del estroma. En las lesiones multifocales, cada una de ellas debe ser biopsiada y rotulada topográficamente, no sólo

para el correcto envío de las muestras, sino para nuestra ficha o historia clínica, datos de gran utilidad para el especialista en anatomía patológica, y para nosotros.

Si la lesión tiene un diámetro igual o menor de 2 cm, y la profundidad de la invasión en la biopsia es de hasta 1 mm (menor a 1 mm) debe efectuarse la escisión completa de la lesión con margen de tejido sano circundante para permitir cortes seriados que determinen exactamente la profundidad de la invasión. Dicha profundidad se define como la distancia desde la unión epitelio-estromal de la papila dérmica adyacente al tumor hasta el punto más profundo de la invasión.<sup>(4)</sup>

## Estudios prequirúrgicos y de estadificación

Consisten en la evaluación ginecológica completa, es decir, el examen meticuloso de la vulva, vagina, cuello uterino, la región perianal y anal, la boca, orofaringe y laringe, por la posibilidad de que esté asociado con lesiones escamosas intraepiteliales o invasoras de todas las áreas descritas.

Ecografía o TAC o RMN abdominopelviana, incluyendo las regiones inguinales. Y evaluación del riesgo quirúrgico (laboratorio con coagulograma, ECG con evaluación cardiológica y Rx o TAC de tórax).

Debemos recordar que el tumor de vulva puede quedar localizado al órgano durante años, antes de que inicie la invasión o propagación linfática. Pero el compromiso ganglionar tiene una marcada influencia en el pronóstico de la enfermedad, como así también el número de ganglios comprometidos en casos de metástasis unilaterales (menor o mayor de 3). O bien la presencia de compromiso ganglionar bilateral (signo o evento de peor pronóstico).

## Estadificación FIGO 2015-2021

### ▪ Estadio 0

Carcinoma *in situ* (CIS)

### ▪ Estadio I

Tumor confinado a la vulva

**A:** Tumor hasta 2 cm (vulva o periné) y con invasión estromal hasta 1 mm G (-)

**B:** Tumor > 2 cm (vulva o periné) o con invasión estromal > 1 mm G (-)

### ▪ Estadio II

Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, vagina o ano) y ganglios regional (-). B

### ▪ Estadio III

Tumor de cualquier tamaño con extensión a la parte superior de estructuras perineales adyacentes (tercio superior de uretra, vagina o ano), o con cualquier número de ganglios linfáticos positivos, no fijo, no ulcerado.

**IIIA:** Tumor de cualquier tamaño con extensión de la enfermedad a los dos tercios superiores de la uretra, dos tercios superiores de la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o metástasis en ganglios linfáticos regional  $\leq 5$  mm. b

**IIIB:** Metástasis en los ganglios linfáticos regional > 5 mm. b

**IIIC:** Metástasis en ganglios linfáticos regional con propagación extracapsular. b

### ▪ Estadio IV

Tumor de cualquier tamaño fijo al hueso, metástasis en los ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados o metástasis a distancia.

**IVA:** Enfermedad fija al hueso pélvico, o metástasis en los ganglios linfáticos regional (fijos y/o ulcerados). b

**IVB:** Metástasis a distancia

**a:** La profundidad de invasión se mide desde la membrana basal de la cresta interpapilar más profunda, adyacente, displásica y sin tumor (o la cresta interpapilar neoplásica más cercana) hasta el punto más profundo de invasión.

**b:** Regional se refiere a los ganglios linfáticos inguinales y femorales.

En el sistema pTNM de la 8th Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC), las definiciones de la categorías se corresponden con los estadios aceptados por FIGO y ambos sistemas se incluyen para fines de comparación. La base del sistema de estadificación es quirúrgica. <sup>(16-17-18-19)</sup>

## Tratamiento quirúrgico

Hasta mediados del siglo XIX, por lo general las pacientes con cáncer de vulva fallecían de la enfermedad. Con el advenimiento de la extirpación quirúrgica simple de la vulva, la tasa de supervivencia global alcanzó el 25 %. A fines del siglo XIX y comienzos del XX se describieron distintas intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer que pretendían erradicar las neoplasias desde su raíz, por lo cual fueron llamadas «radicales». La vulvectomy radical para el cáncer de vulva fue descrita por **RUPPRECHT** en el año 1886. Consiste en extirpar el órgano afectado por el tumor hasta el plano osteoaponeurótico y la extirpación bilateral de los pedículos linfáticos eferentes, con los ganglios inguinales superficiales y profundos, es decir, una operación en bloque con una incisión tipo mariposa, obteniendo una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 70 %. Esta operación se efectúa en un sólo gesto quirúrgico y en bloque. <sup>(20)</sup> Ver **FOTO 1**.

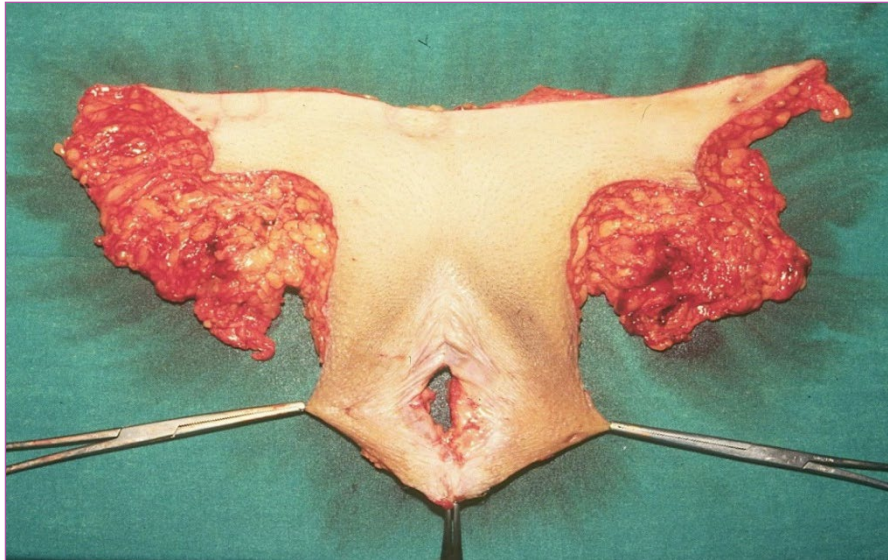


FOTO 1. PIEZA DE VULVECTOMÍA RADICAL + LINFADENECTOMÍA EN BLOQUE. OPERACIÓN DE RUPPRECHT

Pero cuando las condiciones clínicas de la paciente son deficientes, se puede realizar en dos tiempos: primero la vulvectomía y más adelante la linfadenectomía bilateral, modalidad propuesta por Taussig para los tumores pequeños, haciendo incisiones separadas. Por un lado las disecciones de las ingles y por otro la escisión vulvar; en un intento de disminuir la morbilidad operatoria. La operación de Basset-Way es igual que la anterior, pero con el agregado de la extirpación de los ganglios ilíacos externos, que se realiza abriendo el espacio subperitoneal a través del conducto inguinal.

La operación de Rupperecht-Keherer es similar a la precedente, a la que se le suma la extirpación de los ganglios ilíacos internos y obturadores, siguiendo la misma vía extraperitoneal. La linfadenectomía pelviana puede efectuarse por vía transperitoneal (operación de Rupperecht-Stoeckel) o por vía extraperitoneal con incisión de Mitra, métodos poco empleados en la actualidad.

Un criterio aconsejable era la biopsia por congelación del ganglio de Cloquet para determinar la extensión de la linfadenectomía, es decir, si el

ganglio de Cloquet presentaba metástasis se continuaba con la linfadenectomía pelviana. En cambio, si la biopsia era negativa, se daba por terminado el procedimiento quirúrgico, excepto en los carcinomas centrales, donde además de propagarse a los ganglios inguinales, en algunos casos también pueden diseminarse a los ganglios pelvianos por la vías linfáticas infrapubianas.

En la década de los 90 se dieron a conocer los resultados de grandes series de pacientes, que demostraron la ineficacia de la linfadenectomía pelviana en cuanto a lograr un impacto importante en la supervivencia. Sumado a esto, la morbi-mortalidad de esta intervención, son los argumentos que sostienen la indicación actual de la radioterapia pelviana de preferencia.<sup>(20)</sup>

## Análisis

Podemos considerar que para la mayoría de los carcinomas vulvares que presentan dimensiones superiores a los 4-5 cm de diámetro, o bien ganglios clínicamente comprometidos, la indicación terapéutica actual podría ser la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal superficial y profunda bilateral, versus quimio-radioterapia concurrente con o sin vulvectomía radical posterior.

Si bien las diferentes técnicas de vulvectomías radicales fueron exitosas en el control locorregional de la enfermedad, se pudo evidenciar con el paso del tiempo, que no estaban exentas de morbilidades y secuelas funcionales.<sup>(20)</sup>

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico son dehiscencia de las suturas, infecciones, tromboembolismo, necrosis de los colgajos, linfedemas, alteración anatómica del periné, etc.

## Pronóstico

Debemos diferenciar los factores pronósticos de recurrencia local, de aquellos factores predictores independientes de metástasis ganglionar y los factores de supervivencia general o global (SG).

### Factores pronósticos de recurrencia local

- Tamaño tumoral mayor a 15 mm
- Margen de tejido sano perilesional de al menos 15 mm
- Invasión estromal mayor a 4 mm

### Factores predictores independientes de metástasis ganglionar

- Grado de diferenciación tumoral
- Edad
- Invasión estromal mayor a 4 mm

En consideración la presencia de invasión del espacio linfático capilar.

### Factores pronósticos de supervivencia general o global

La supervivencia global depende del estado patológico en que se encuentren los ganglios inguinales, si hubo o no diseminación a las estructuras adyacentes y/o a distancia, es decir, del estadio de la enfermedad. En las pacientes con enfermedad operable sin compromiso ganglionar, es decir, enfermedad local y con tumores menores a 4 cm de diámetro, la tasa de supervivencia general o global (SG) es mayor al 90 %, similar a las que obtienen las pacientes con un tumor de similar tamaño y uno o dos ganglios positivos. Sin embargo en las pacientes con tres o más

ganglios positivos, la tasa de supervivencia general o global a 5 años no supera el 20 %.<sup>(21-22-23-24-25-26-27)</sup>

En general, aproximadamente el 30 % de las pacientes con enfermedad operable presentan diseminación ganglionar.

## ¿Hay alternativas quirúrgicas más reducidas que las vulvectomías?

El estudio de algunos factores pronósticos, como el grado de invasión estromal, el tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar y edad de la paciente, resultan de sumo interés a fin de poder determinar grupos de mejor o peor pronóstico, que permitan evaluar la aplicación de tratamientos más apropiados.

Tiempo atrás, cuando los oncólogos se referían en términos exclusivos de sobrevida como único justificativo para la aplicación de las terapéuticas, la realización de actos quirúrgicos más reducidos se justificaba en pacientes con grandes contraindicaciones individuales, producto de su estado clínico general deficitario.

Con el avance de las técnicas quirúrgicas, el conocimiento biológico de las neoplasias y las necesidades humanísticas de la medicina, el concepto de salud cambió, dejando de representar el silencio de los órganos para integrarse a la totalidad del individuo que busca el bienestar físico, psíquico y social, es decir, el concepto de la una medicina integralista. Este profundo cambio llegó al campo de la oncología, adquiriendo realce no sólo en la sobrevida, sino además en su calidad, dando origen a los esfuerzos para lograr los máximos beneficios con las menores agresiones terapéuticas. Lo poco frecuente del cáncer de esta localización hace difícil la investigación clínica basada en la randomización, pero a pesar de estas



dificultades, el intento de lograr en determinados casos una reducción de la amplitud quirúrgica, se encuentra justificado por el conocimiento (internacional y nacional) logrado con la experiencia de muchos años. Además, la realidad clínica de la población en muchos lugares del mundo fue cambiando, debido a las campañas de detección precoz, a la creciente educación de la comunidad en temas médicos y a los avances tecnológicos. Empiezan a diagnosticarse tumores en etapas tempranas y, muchas veces, subclínicos.

En los últimos años se introduce el concepto de la cirugía conservadora del órgano, y diferentes tumores comienzan a extirparse con resección local radical, es decir, la extirpación del tumor con un margen de tejido sano de por lo menos 1 cm en todo su perímetro.

A continuación veremos la secuencia de lo descrito. Iconografías desde la presencia del tumor, la cirugía, la pieza operatoria y el manejo de dicha pieza por parte del equipo quirúrgico.<sup>(20-27)</sup> Ver FOTO 2, 3 y 4.



FOTO 2. PACIENTE PORTADORA DE CÁNCER DE VULVA (TUMOR CENTRAL). REGIÓN DEL CLÍTORIS



FOTO 3. POSTOPERATORIO INMEDIATO DE HEMIVULVECTOMÍA ANTERIOR

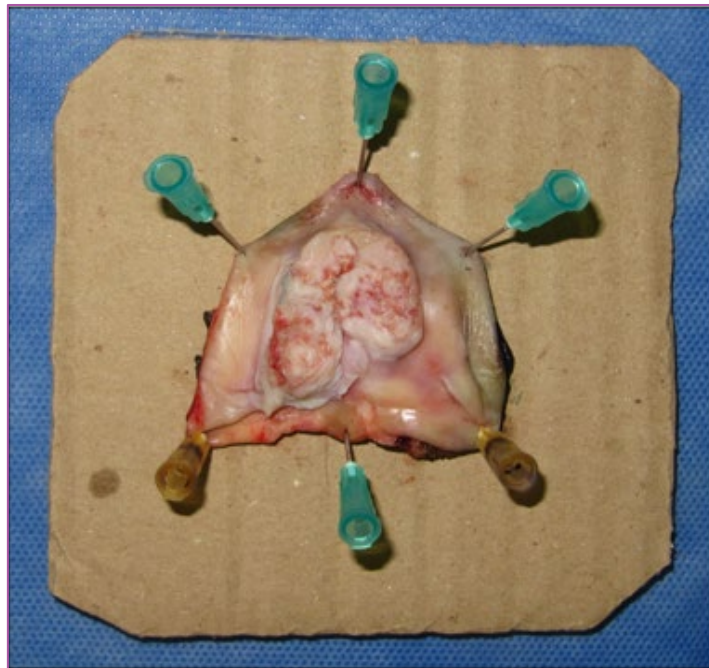


FOTO 4. PIEZA DE HEMIVULVECTOMÍA. SE EVIDENCIA LA IMPORTANCIA DE ESTIRAR Y ANCLAR LA PIEZA OPERATORIA ANTES DE FIJAR CON FORMOL BUFFER

## ¿Hay alternativas quirúrgicas más reducidas que las linfadenectomías completas?

Los estudios complementarios de diagnóstico empleados en el preoperatorio demuestran poca especificidad para la detección de la invasión linfática, incluyendo la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética e incluso la tomografía con emisión de positrones (FDG-PET).

Por otro lado, los vaciamientos ganglionares completos generan complicaciones que pueden ser inmediatas (hemorragias, ya sea de pequeños o grandes vasos, lo que determinó la transposición del músculo sartorio, el cual se sutura a la arcada crural para cubrir la arteria y vena femoral de esa área, dehiscencia de colgajos, infecciones, linfoceles, etc.) y mediatas (linfedema, cicatriz viciosa, etc.). Esto redundaría en el retraso de las terapias adyuvantes, en el ámbito psico-social de la paciente y en el equipo de salud.<sup>(27-28-29-30)</sup> Ver FOTO 5.

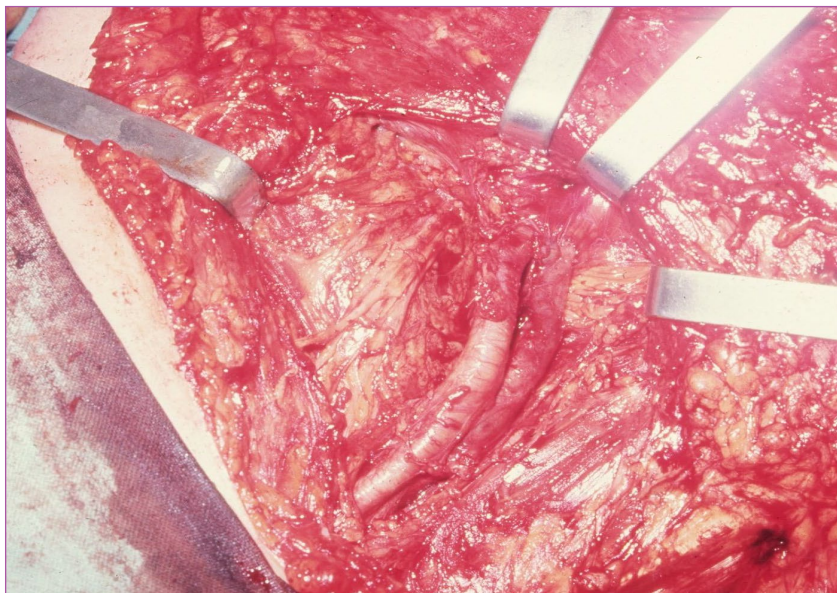


FOTO 5. REGIÓN INGUINAL DERECHA POST LINFADENECTOMÍA INGUINAL COMPLETA

Surgió así el dilema entre la necesidad de conocer el estado ganglionar en pacientes con baja probabilidad de metástasis y la morbilidad ocasionada por los vaciamientos linfáticos completos de alguna forma «innecesarios». En este marco, el concepto de la biopsia del ganglio centinela (GC) está basado en dos principios básicos: a) la existencia de un ordenado y predecible patrón de drenaje linfático de un tumor primario a un ganglio regional y b) el funcionamiento de este primer ganglio como filtro efectivo para las células tumorales. El o los ganglio/s centinelas son predictivos de la red linfática regional y, en teoría, la identificación y su estado histológico (infiltrado o no), pueden ser utilizados para determinar la extensión de la linfadenectomía.

El compromiso ganglionar es el factor pronóstico más significativo en relación a la supervivencia de las pacientes con carcinomas pavimentosos o escamosos infiltrantes de la vulva. Tanto es así, que no sólo interesa el volumen tumoral en el ganglio, sino, el número de ganglios involucrados.<sup>(31-32)</sup>

Recordemos que los ganglios son estructuras ovales ubicadas en el curso de los vasos linfáticos, que participan en la filtración de la linfa. Los antígenos que ingresan a los vasos son fagocitados en los ganglios, provocando la respuesta inmune. La inflamación de los ganglios linfáticos (adenomegalia) indica el inicio de un mecanismo de defensa ante un proceso infeccioso, alérgico, tumoral, etc.

Los ganglios se componen de una corteza (rica en linfocitos B), paracorteza (linfocitos T y células dendríticas) y médula (linfocitos B, T, macrófagos, células dendríticas y células plasmáticas), conducto/s (aferente/s-eferente/s), conducto central y seno marginal por donde transcurre la linfa.<sup>(29)</sup>

## Concepto del ganglio centinela (GC)

El primer reporte fue de **BRAITHWAITE**,<sup>(33)</sup> quién utilizó el término de «*glands sentinel*» en 1923, para especificar los nódulos en los cuales finalizaba el drenaje linfático tras inyectar colorantes vitales en diferentes localizaciones anatómicas, primero en gatos y luego en modelos humanos.

No obstante, todo ello no hubiese sido posible sin que previamente, a mediados del siglo XIX, el patólogo alemán **RUDOLF VIRCHOW**,<sup>(34)</sup> hubiese descrito el sistema linfático, el cual en presencia de infección o de enfermedad tumoral, contenía el drenaje de bacterias o bien de células tumorales.

El desarrollo histórico del ganglio centinela se inicia en 1948, cuando un estudiante de medicina llamado R. Randall describió la existencia de un ganglio de tales características en el carcinoma de laringe y lo denominó «ganglio delfiano» en honor al oráculo de Delfos.<sup>(35)</sup>

En 1953 **SHERMAN** y **TER-POGOSSIAN**<sup>(36)</sup> describieron la linfogammagrafía con radioisótopos que confirmaba la hipótesis de que el drenaje linfático ocurre ordenadamente y de forma predecible.

Algunos autores atribuyen la primera descripción del término de ganglio centinela a Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático en la confluencia de la vena facial anterior y posterior, encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía.<sup>(37)</sup>

En 1977, **R. CABAÑAS** publicó cien casos de linfografías de pene, incluyendo diez voluntarios sanos, diez con patologías inflamatorias y ochenta con carcinomas primarios; y evidenció la existencia de ganglios linfáticos inguinales persistentes a 4,5 cm por fuera y por debajo del tubérculo púbico, a los que denominó centinelas por tratarse de aquellos en los cuales la linfa drenaba de forma primaria y recomendó, para los casos de



cáncer con ganglio centinela positivo, continuar con la linfadenectomía inguinofemoroilíaca, y para los casos con ganglio centinela negativo, obviar la linfadenectomía completa.<sup>(38)</sup>

En 1991, **J. WONG**, del equipo de D. Morton, investigó el drenaje linfático de la piel para identificar el ganglio centinela en un modelo experimental con felinos adultos; acentuó el concepto del mapeo linfático con la prueba de diferentes colorantes, tales como el azul de metileno, isosulfán azul y cyalume (fluorescente); y concluyó que el más apropiado era el azul sulfán o azul patente, o azul de isosulfán (Lymphazurin®): sal monosódica de un colorante trifenilmetano disulfonado, que se une a la albúmina e ingresa selectivamente a los vasos linfáticos.<sup>(39)</sup>

En 1992, D. Morton, inyectando colorante azul, próximo a los melanomas cutáneos y disecando los conductos linfáticos teñidos, fue capaz de aislar el primer ganglio centinela.<sup>(40)</sup>

En 1994, Van der Veen, utilizó una técnica similar pero con isótopo radioactivo y obtuvo el mismo resultado.<sup>(41)</sup>

Basados en el concepto propuesto por Morton para los melanomas, donde define al GC como el primer ganglio del sistema linfático al que drena el tumor primario y cuya histología reflejaría el estado del resto, se iniciaron una serie de experiencias en el cáncer de vulva.

**LEVENBACK** y cols.<sup>(42-43)</sup> en 1994 utilizando isosulfán blue como técnica de coloración, identificó el GC en el 66 % de los casos. Basado en el trabajo de **BARTON**<sup>(44)</sup> con radiocoloide y linfografía radioisotópica descrita en 1992. **DE CESARE**<sup>(45)</sup> en 1997, **DE HULLU**<sup>(46)</sup> en 1998, **PUIG-TINTORE**<sup>(47)</sup> y **PLANTE**<sup>(48)</sup> en el 2003, posibilitaron mediante la combinación de ambos métodos una identificación cercana al 100 %. Este ganglio es estudiado en el intraoperatorio por congelación o por impronta citológica, coloreadas

habitualmente con toluidina y en diferido con hematoxilina/eosina, y si es negativo con inmunohistoquímica.<sup>(49)</sup> La finalidad de evidenciar compromiso tumoral o no, es condición clave para completar, si es positivo, la linfadenectomía del área y/o implementar terapias adyuvantes.

La finalidad del estudio ganglionar es cumplir con un paso imprescindible en el manejo del cáncer: la estadificación, un eslabón entre el diagnóstico y el tratamiento. Lo que nos permite hablar un idioma común, emplear diferentes modalidades terapéuticas, evaluar resultados y predecir un pronóstico.

El perfeccionamiento y difusión de estas técnicas han permitido avalar, en base a una importante casuística, la significación del valor predictivo negativo del ganglio centinela y cumplir con el cometido actual de una toma de conducta, evitando así la agresividad y potenciales complicaciones de una linfadenectomía innecesaria en los estadios iniciales.<sup>(50-51-52)</sup>

Teniendo en cuenta la baja probabilidad de metástasis ganglionares en el cáncer de vulva con tumores de hasta 4 cm de diámetro, surge la necesidad de identificar a las pacientes sin compromiso ganglionar. La ubicación correcta del ganglio centinela en la región inguinal impacta en la estadificación, en el tratamiento, los resultados y en la sobrevida libre de enfermedad y global de las pacientes.

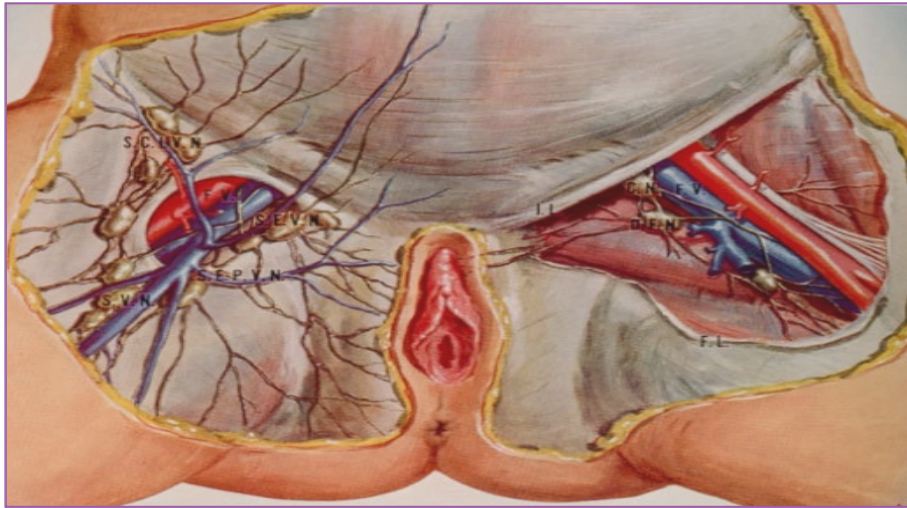


FOTO 6. DISTRIBUCIÓN GANGLIONAR EN LAS REGIONES INGUINO-CRURALES (SUPERFICIALES Y PROFUNDAS)

## Metodología sugerida para la identificación de los ganglios centinelas

### a) Método con radioisótopo o radiocoloide

El primer compuesto en aplicarse (tecnecio<sup>99</sup>: Tc<sup>99</sup>) 1 a 2 milicurio (1 mCi es igual a 37 megabecquerelios: MBq) en un compuesto de gelatina de colágeno bovino de calidad farmacéutica, en un volumen de 0,3 ml; el bajo volumen empleado tiene la finalidad de evitar el dolor en el sitio de la inyección. Cada aplicación fue con una jeringa de insulina y una aguja de 27 o 29 gauge.

El sitio de inyección es periférico al tumor, aproximadamente entre 0,5 a 1 cm del margen tumoral, en hora 3 y en hora 9, subdérmica o submucosa, en infusión lenta y continua, en un solo acto, es decir, prácticamente en forma simultánea entre 2 y 12 horas antes de la intervención quirúrgica. Ver FOTO 7.



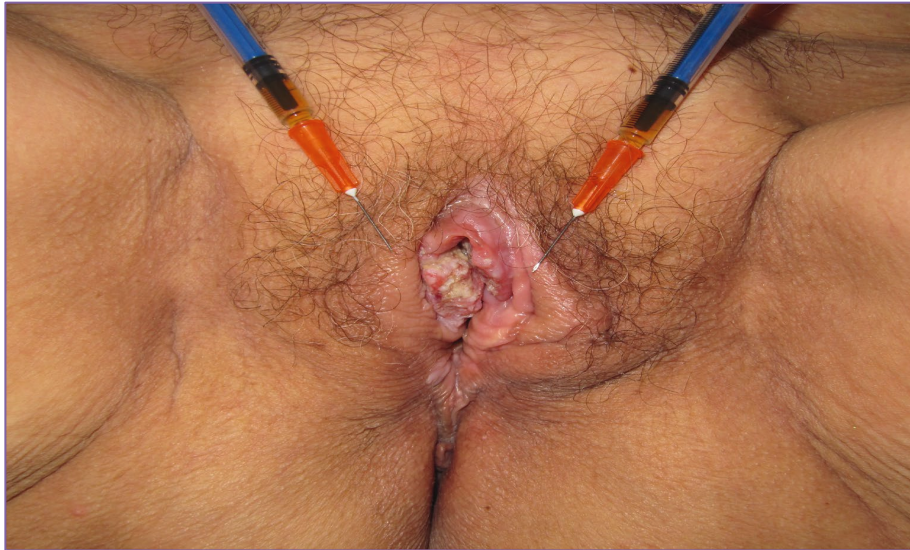


FOTO 7. LA INYECCIÓN DEL  $Tc^{99}$  EN H3 Y H9 PERITUMORAL

Luego de la aplicación del radioisótopo se sugiere realizar una linfocentellografía planar (a los 30 minutos y a las 2 horas posteriores). Nos permite orientar respecto a la localización del o los GC. Ver **FOTO 8** y **9**.



FOTO 8. LINFOCENTELLOGRAMA PARA LOCALIZAR LOS GC



FOTO 9. LINFOCENTELOGRAFÍA IMPRESA: SITIO DE INYECCIÓN Y GC

Para corroborar el área de mayor captación de emisiones gamma cedida por el  $Tc^{99}$  en el ganglio centinela (*hot spot*) utilizamos la sonda manual o gamma probe que se observa en la FOTO 10.



FOTO 10. SONDA MANUAL EN LA REGIÓN INGUINOABDOMINAL DERECHA

### **b) Método con colorante vital**

En quirófano inyectamos el colorante vital (azul patente al 1%) 1 cm cúbico por aplicación, en los mismos sitios de la inyección del radiocoloide, de forma alternada, es decir, primero inyectamos en H3,

continuamos con la identificación del área de mayor captación de la emisión gamma cedida por el Tc<sup>99</sup> del ganglio centinela (*hot spot*), guiada por la sonda manual en la región inguinal izquierda. Aproximadamente a los 8 minutos, luego de inyectado el colorante vital se realiza la incisión de la piel en la región *hot spot* e iniciamos la divulsión cuidadosa del tejido celular subcutáneo hasta la localización del o de los conductos aferentes coloreados o el propio ganglio, corroboramos que dicho ganglio sea el portador además del radiocoloide. Acto seguido se procede a su extirpación y se envía para su estudio histopatológico. Procedemos de igual manera del lado contralateral (H9). Modalidad alternada. El centinela de un lado, NO refleja el estado de los ganglios contralaterales. Ver FOTO 11 y 12.

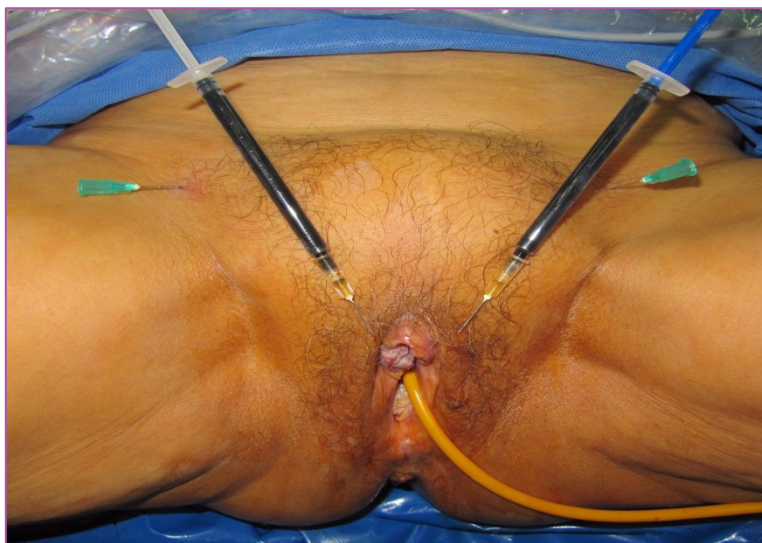


FOTO 11. JERINGAS CON AZUL PATENTE Y LOS *HOT SPOT* CON AGUJAS VERDES EN REGIÓN INGUINO ABDOMINAL BILATERAL



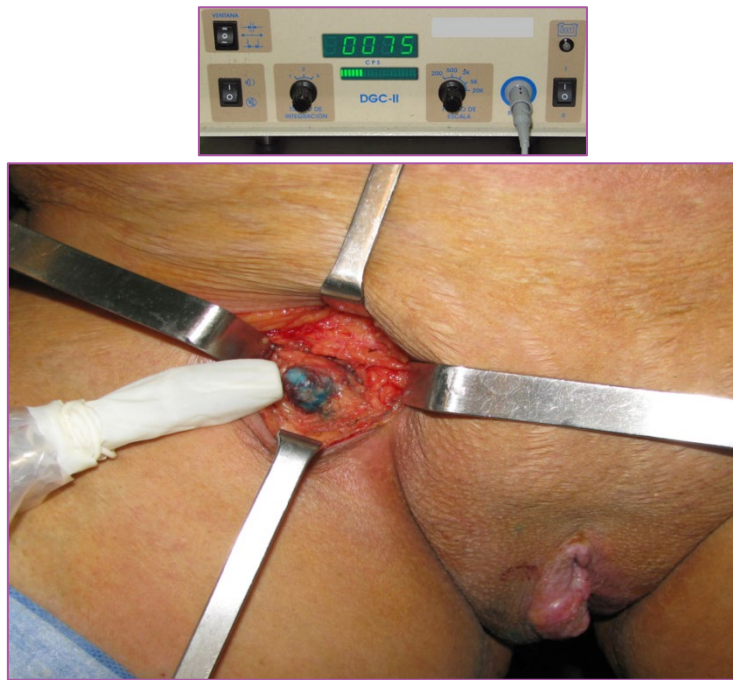


FOTO 12. LA SONDA MANUAL (GAMMA PROBE) Y GC AZUL EN REGIÓN INGUINO ABDOMINAL DERECHA

En los casos en que el o los GC resultaran positivos, se sugieren la o las linfadenectomía/s del área inguinal correspondiente. Ver [FOTO 13](#), [14](#), [15](#) y [16](#).

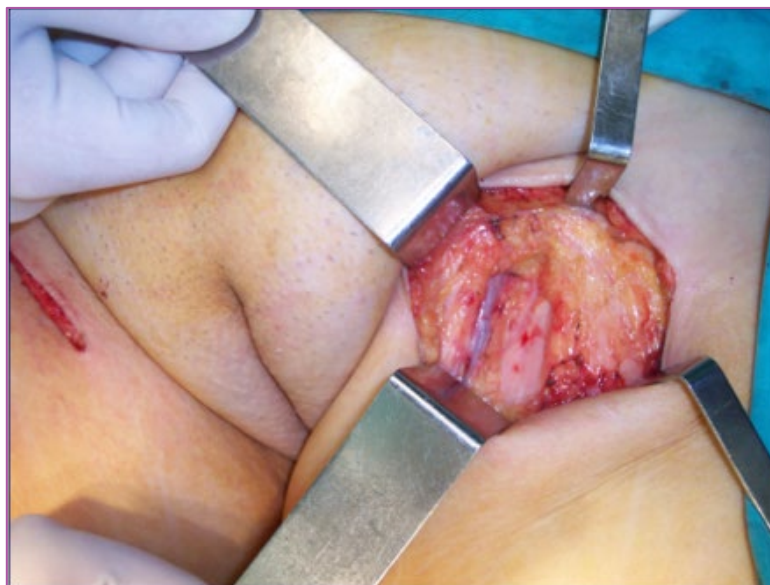


FOTO 13. CONSERVACIÓN DE LA VENA SAFENA INTERNA IZQUIERDA



FOTO 14. PACIENTE QUE CURSA POSTOPERATORIO INMEDIATO. DRENAJES ASPIRATIVOS INGUINALES



FOTO 15. POSTOPERATORIO MEDIATO CICATRICES INGUINO-CRURAL BILATERAL



FOTO 16. POSTOPERATORIO MEDIATO CON CICATRICES EN REGIONES INGUINO-ABDOMINALES

## Discusión

Desde hace décadas los ginecólogos oncológicos han dirigido sus esfuerzos para minimizar las resecciones quirúrgicas con el fin de disminuir sus potenciales complicaciones y sin perjuicio sobre los resultados terapéuticos y el pronóstico de las pacientes.

El estudio del ganglio centinela en el cáncer de vulva es fundamental para el logro de los objetivos planteados habida cuenta de que su presencia representa el primer paso en el drenaje linfático tumoral. Su detección depende de varios factores, como una adecuada selección de la paciente, el entrenamiento y la meticulosidad del cirujano, de la idoneidad de los especialistas en medicina nuclear y anatomía patológica, como así también del uso adecuado de la linfocentellografía, sea esta planar (2D) o realizada con equipo híbrido (SPECT-CT: *Single Photon Emission Computed Tomography*), lo que nos permitiría una imagen funcional y anatómica tridimensional (3D).

La evaluación y el control de los factores mencionados otorgan seguridad al procedimiento.<sup>(55)</sup>

Del análisis de los trabajos de investigación más relevantes al respecto, como GOG 173,<sup>(54)</sup> GROINSS-V,<sup>(56)</sup> ROBISON,<sup>(57)</sup> KOLE,<sup>(58)</sup> RÜDIGER,<sup>(59)</sup> al igual que en el presente trabajo, se concluye que el método sugerido para la identificación del GC es el combinado (radioisótopo y colorante vital).

Si bien ambos métodos coinciden en marcar el GC, es el tecnecio<sup>99</sup> (radiocoloide) quien orienta a todo el equipo médico y principalmente al cirujano en cuestión desde el prequirúrgico, donde debe concentrar su energía para la identificación y extirpación del mismo, con o sin colorante.

En tumores de localización central y en el hipotético caso que el radiocoloide sólo se evidencie unilateralmente, deberíamos comenzar con el colorante vital por el lado contralateral en topografía anatómica en espejo, con el fin de aumentar la validez del procedimiento. A todos los GC se les realizó estudios anatomopatológicos de la siguiente manera: a) intraoperatorio (impronta citológica) y b) diferido con hematoxilina/eosina (HE) y c) inmunohistoquímica.

Actualmente del ensayo GROINSS-VII,<sup>(59)</sup> aún en vías de publicación, se espera que reporte sobre si es mejor hacer sólo radioterapia en la ingle con un ganglio centinela positivo con micrometástasis versus linfadenectomía completa más radioterapia. Hay optimismo en que la modalidad de evitar las linfadenectomías convencionales, y dar solo radioterapia disminuiría la morbilidad sin comprometer las recurrencias ni la sobrevida. Por otra parte en septiembre del 2018, el grupo alemán de gineco-oncólogos inició otro ensayo para valorar el impacto de la quimioradioterapia concurrente con cisplatino semanal (48.6 Gy con *boost* simultáneo alcanzando el valor de los 56 Gy) en las pacientes con presencia de ganglios con macrometástasis (> 2 mm).<sup>(60)</sup>

## Conclusiones

El marcador preponderante es el radiocoloide (tecnecio<sup>99</sup>) asociado a la linfocentellografía, claves para la determinación del mapeo linfático.

La adición del azul patente es para darle tinción y reconfirmar que ese fuese realmente el primer ganglio; es decir, empleamos un método combinado para mayor eficacia del procedimiento.

En mis prácticas cotidianas he detectado la presencia de ganglios centinelas por arriba de la arcada crural, en relación al área de los conductos inguinales, es decir, en la región inguinoabdominal, ubicación anatómica no reportada en la literatura nacional e internacional hasta la actualidad.

## Bibliografía

- (1) AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts and Figures. Atlanta. <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>>
- (2) MACNAB JC, WALKINSHAW SA, CORDINER JW, CLEMENS JB. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1052-1058. <<https://doi.org/10.1056/nejm198610233151703>>
- (3) SOCIEDAD ESTADOUNIDENSE DEL CÁNCER. Datos y cifras sobre el cáncer 2022. Sociedad Estadounidense del Cáncer, 2022.
- (4) MENCZER J, FINTSI Y, ARBEL-ALON S, TELL L, FRIEDMAN E, JACKMAN A, SHERMAN L. The presence of HPV 16, 18 and p53 immunohistochemical staining in tumor tissue of Israeli Jewish women with cervical and vulvar neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(1):30-34.
- (5) HAMPL M, SARAJUURI H, WENTZENSEN N, BENDER HG, KUEPPERS V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1361-1368. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000245786.86267.80>>



- (6) SCHIFFMAN M, KJAER SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-19. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003476>>
- (7) PEPAS L, KAUSHIK S, BRYANT A, NORDIN A, DICKINSON HO. Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD007924. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007924.pub2>>
- (8) SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ, PRETI M, HELLER DS, SCURRY J, HAEFNER H, NEILL S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med.* 2005;50(11):807-810.
- (9) NITECKI R, FELMATE CM. Human papillomavirus and nonhuman papillomavirus pathways to vulvar squamous cell carcinoma: A review. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(5):476-485. <<https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.008>>
- (10) ASOCIACIÓN ARGENTINA DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA. Guías Clínicas para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Cáncer Genital Femenino, 3ra Edición. Editorial Ascune, 2016. Capítulo: Cáncer de Vulva; pp. 129-148.
- (11) THE FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa061741>>
- (12) LORINCZ AT, REID R, JENSON AB, GREENBERG MD, LANCASTER W, KURMAN RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):328-337. <<https://doi.org/10.1097/00006250-199203000-00002>>
- (13) IVERSEN T, AAS M. Drenaje linfático de la vulva. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):179-189.
- (14) RECOMENDACIONES DEL CLUB DE GINECOPATOLOGIA DE LA SEAP. Patología Neoplásica de la Vulva. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Hospital Vall d'Hebron. UAB. Barcelona; 2015.
- (15) STEHMAN FB, LOOK KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):719-733. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000202404.55215.72>>
- (16) PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:103-104. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>>
- (17) DENNY L, QUINN M. FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(Suppl 2):S75. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.024>>
- (18) Vulva. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010; pp. 379-381.

- (19) OLAWAIYE AB, CUELLO MA, ROGERSINT LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):7-18. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.13881>>
- (20) COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP). Cancer Protocol Vulva. January 1, 2018; the 8th edition AJCC. <[www.cap.org/vulva](http://www.cap.org/vulva)>
- (21) GORI JR, CASTAÑO R, LORUSSO A. *Ginecología de Gori.* 2016; Editorial Panamericana, 3ª Edición, Capítulo 35, Patología Vulvar, pag. 789-811.
- (22) BOYCE J, FRUCHTER RG, KASAMBILIDES E, NICASTRI AD, SEDLIS A, REMY JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1985;20(3):364-377. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(85\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(85)90218-5)>
- (23) SEDLIS A, HOMESLEY H, BUNDY BN, MARSHALL R, YORDAN E, HACKER N, LEE JH, WHITNEY C. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1159-1164. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90132-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90132-3)>
- (24) BINDER SW, HUANG I, FU YS, HACKER NF, BEREK JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990;37(1):9-16. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90298-y](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90298-y)>
- (25) HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, YORDAN E, BEREK JS, JAHSHAN A, MORTEL R. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(4):997-1003. Discussion. 1991;1003-1004. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90573-a](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90573-a)>
- (26) HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, YORDAN E, BEREK JS, JAHSHAN A, MORTEL R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1993;49(3):279-283. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1127>>
- (27) LACOPONI S, ZAPARDIEL I, DIESTRO MD, HERNANDEZ A, DE SANTIAGO J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(3):242-248. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.242>>
- (28) STEHMAN FB. Cáncer invasivo de la Vulva. En: Disaia P, Creasman W, editores. *Clinical Gynecologic Oncology.* 7ma edición. Mosby. 2007; pp. 235-264.
- (29) EL AFANDY A, SOLIMAN H, EL SHERBINY M, ABO ELKASEM H. Groin recurrence in patients with early vulvar cancer following superficial inguinal node dissection. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2013;25(3):121-124. <<https://doi.org/10.1016/j.jnci.2013.05.001>>
- (30) NATIONAL CANCER INSTITUTE. <[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)>

- (31) PODRATZ KC, SYMMONDS RE, TYLOR F. Carcinoma of the vulva: Analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(3):340-351. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90823-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90823-7)>
- (32) BURGER MP, HOLLEMA H, EMANUELS AG, KRANS M, PRAS E, BOUMA J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):327-334. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1151>>
- (33) HACKER NF, BEREK JS, LAGASSE LD, LEUCHTER RS, MOORE JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):408-412.
- (34) BRAITHWAITE LR. The floor of lymph from the ileocecal angle and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg.* 1923;11:7-26.
- (35) VIRCHOW R. Lecture IX: pyaemia and leucocytosipathologicals. Celular pathology as based uno physiology and history. New York: Dover Publications, Inc. 1971; pp. 211-229.
- (36) ALEX JC, KRAG DN, HARLOW SP, MEIJER S, LOGGIE BW, KUHN J, GADD M, WEAVER DL. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(2):135-140. <<https://doi.org/10.1001/archotol.124.2.135>>
- (37) SHERMAN A, TER-POGOSSIAN M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer.* 1953;6:1238-1240.
- (38) GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH, HYLAND KERR H. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78.
- (39) CABAÑAS R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
- (40) WONG JH, CAGLE LA, MORTON DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg.* 1991;214(5):637-641. <<https://doi.org/10.1097/0000658-199111000-00015>>
- (41) MORTON DL, WEN DR, WONG JH, ECONOMOU JS, CAGLE LJ, STORM FK, FOSHAG LJ, COCHRAN AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399. <<https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420040034005>>
- (42) VAN DER VEEN H, HOEKSTRA OS, PAUL MA, CUESTA MA, MEIJER S. Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg.* 1994;81:1769-1770.

- (43) LEVENBACK C, BURKE TW, GERSHENSON DM, MORRIS M, MALPICA A, ROSS MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):163-167.
- (44) LEVENBACK C, BURKE TW, GERSHENSON DM, MORRIS M, MALPICA A, ROSS MI. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):216-220. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1995.0011>>
- (45) BARTON DP, BERMAN C, CAVANAGH D, ROBERTS WS, HOFFMAN MS, FIORICA JV, FINAN MA. Lymphoscintigraphy in vulvar cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1992;46(3):341-344. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90229-c](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90229-c)>
- (46) DE CESARE SL, FIORICA JV, ROBERTS WS, REINTGEN D, ARANGO H, HOFFMAN MS, PULEO C, CAVANAGH D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66(3):425-428. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4798>>
- (47) DE HULLU JA, DOTING E, PIERS DA, HOLLEMA H, AALDERS JG, KOOPS HS, BOONSTRA H, VAN DER ZEE AG. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1381-1385.
- (48) PUIG-TINTORE L, ORDI J, VIDAL-SICART S, LEJÁRCEGUI JA, TORNÉ A, PAHISA J, IGLESIAS X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:29-34. <<https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6857>>
- (49) PLANTE M, RENAUD MC, ROY M. Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncology.* 2004;18(1):75-87; discussion 88-90; 95-96.
- (50) VAN DER ZEE AG, OONK MH, DE HULLU JA, ANSINK AC, VERGOTE I. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):884-889. <<https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.0566>>
- (51) STARINGER JC, FLAIM D, ALEANDRO B, NALLY C, PRIETO A. Ganglio Centinela en Cáncer Ginecológico No Mamario. *FASGO XXI Ginecología.* 2007;2:33-64.
- (52) GORI JR, CASTAÑO RE, HABICH D, TOZIANO M, ENGEL MA, MANRIQUE G. Estudio del ganglio centinela en el cáncer ginecológico. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Bs. As.* 2008;87:975-980.
- (53) STARINGER JC, IRALA G, ESCOBAR S, NALLY C, BENINI F. Estudio del Ganglio Centinela en los Cánceres de Vulva, de Cuello uterino y de Endometrio. *PROAGO.* 2017; Vigésimoprimer ciclo/Módulo 1:79-109.
- (54) MC CALL AR, OLSON MC, POTKUL RK. The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vulvar

cancer. *Cancer*. 1995;75:2286-2288. <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950501\)75:9%3C2286::aid-cnrcr2820750916%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950501)75:9%3C2286::aid-cnrcr2820750916%3E3.0.co;2-g)>

- (55) LEVENBACK CF, SHAMSHAD A, ROBERT L, COLEMAN MA, GOLD JM, FOWLER PL, ET AL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecology Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-3791. <<https://doi.org/10.1200/jco.2011.41.2528>>
- (56) SAINZ-ESTEBAN A, GAMAZO LAHERRÁN C, VILLANUEVA CURTO JG, COBO RODRÍGUEZ A, GONZÁLEZ SELMA ML, RUIZ GÓMEZ MA, OLMOS GARCÍA R. SPECT/TC: Utilidad del ganglio centinela en el cancer de vulva. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(Supl 1):35.
- (57) TE GROOTENHUIS NC, VAN DER ZEE AG, VAN DOORN HC, VAN DER VELDEN J, VERGOTE I, ZANAGNOLO V, ET AL. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar Cancer (GROINSS-V). *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):8-14. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.077>>
- (58) ROBISON K, STEPHEN F, MOORE R. Vulvar cancer and sentinel lymph nodes: a new standard care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(9):975-977. <<https://doi.org/10.1586/14737140.2014.940328>>
- (59) KOLE M, ROBISON K. Sentinel Lymph node evaluation in vulvar cancer: The new standard of care. *J Cancer Trials*. 2016;1:3.
- (60) GYNECOLOGIC CANCER INTERGROUP. GROINSS VII. Closed trial- Status update. <<https://gciggroup.com/Creutzberg-GCIG-update-GROINSS-20250518-286-29.pdf>>
- (61) RÜDIGER K, HILLEMANN P, WÖLBER L, JÜCKSTOCK J, HILPERT F, ET AL. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer. A subgroup analysis of the AGO-CARE-1 study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1314-1321. <<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5687-0>>



# Utilidad de la cirugía laparoscópica y robótica mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer ginecológico

**ENRIQUE GARRIGOS**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA (ESPAÑA)

**LUCAS MINIG**

HOSPITAL IMED VALENCIA (ESPAÑA)

## Resumen

La cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica ha demostrado, por estudios prospectivos y retrospectivos, destacados progresos desde la tecnología, mejores tasas de morbilidad postoperatoria y en la calidad de vida posterior. Asimismo, estudios comparativos demuestran, en muchos estudios, similares resultados que los obtenidos por la vía laparotómica. Se estima que innovaciones tecnológicas como la cirugía robótica (CR) y la cirugía de un solo puerto irán afianzándose, siendo el entrenamiento de los especialistas el impostergable y continuo recurso para su implementación progresiva. Los estudios originales publicados sobre laparoscopia y cáncer ginecológico se identificaron mediante la búsqueda en PubMed entre 2000 y 2021. Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes: *cervix/ovary/endometrial cancer/minimally invasive surgery*.

## Palabras clave

Cirugía mínimamente invasiva (CMI); innovaciones; estudios.

## Introducción

El tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico se ha beneficiado de cambios significativos en las últimas décadas. Las primeras publicaciones de un tratamiento mínimamente invasivo para el cáncer ginecológico fueron en 1992 con **NEZHAT<sup>(1)</sup>** y **HERD<sup>(2)</sup>**.

Así, a finales de la década de 1990 y principios de la de 2000, la mayoría de las publicaciones que informaban sobre el uso de la laparoscopia para el tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico eran series limitadas de casos. Es por ello por lo que no estaba claro si las técnicas de cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia podrían lograr una resección y estadificación oncológicas adecuadas.

La laparoscopia fue utilizada por primera vez por ginecólogos, pero los cirujanos generales fueron los primeros en demostrar que la laparoscopia podía usarse para el tratamiento del cáncer, especialmente el cáncer de colon, sin comprometer la supervivencia de los pacientes donde se utilizaban estas técnicas.<sup>(3)</sup>

La cirugía mínimamente invasiva ha gozado de amplia aceptación tanto de profesionales como de pacientes, en patología benigna y de media complejidad en patología anexial o uterina. Esto ha animado a desarrollar técnicas laparoscópicas para la exploración, el estadiaje y la resección del cáncer ginecológico. Sin embargo, su implementación para tratar el cáncer ginecológico está siendo más lenta.<sup>(6)</sup> Las principales razones que explican la lenta implementación son debidas a la complejidad técnica de las cirugías que exigen una larga curva de aprendizaje, muchas veces relegada a los centros de tercer nivel.

En la actualidad, numerosos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado la seguridad, en términos de calidad de vida y supervivencia, y

de beneficios en cuanto a la pérdida de sangre, el dolor posoperatorio, las complicaciones perioperatorias, el tiempo de hospitalización más corto y la recuperación más rápida de la laparoscopia frente a la laparotomía en patología maligna. Estos resultados sugieren que la laparoscopia podría usarse en ciertas pacientes con cánceres ginecológicos. Sin embargo, estos trabajos ponen de manifiesto la necesidad de evidencia en forma de estudios aleatorizados para el cáncer ginecológico.<sup>(4-5)</sup>

Lo que sí pone de manifiesto la evidencia científica actual es que los resultados oncológicos para los pacientes que se someten a procedimientos de estadificación mínimamente invasivos parecen comparables con los procedimientos de estadificación abiertos en mujeres con enfermedad en estadio temprano.<sup>(7-9)</sup>

Existe una tendencia constante a desarrollar nuevas innovaciones que permitan que los procedimientos más complejos se realicen de forma menos invasiva. Sin embargo, a medida que se difunden nuevas tecnologías, es imperativo que estas técnicas se evalúen críticamente para garantizar que la morbilidad perioperatoria y los resultados oncológicos sean al menos equivalentes o superiores en comparación con los enfoques quirúrgicos tradicionales.

Por todo lo anteriormente mencionado, a continuación, se detallará la evidencia actualmente disponible en relación con la función de la laparoscopia para el tratamiento de las neoplasias malignas ginecológicas

## Estrategia de búsqueda

Los estudios originales publicados sobre laparoscopia y cáncer ginecológico se identificaron mediante la búsqueda en [PubMed](#) entre 2000



y 2021. Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes: *cervix/ovary/endometrial cancer/minimally invasive surgery*.

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común.<sup>(10)</sup> Los primeros trabajos que pusieron de manifiesto la posibilidad de tratar esta patología mediante cirugía mínimamente invasiva, surgieron a principios de la década de 1990. Ellos demostraron la viabilidad de la histerectomía laparoscópica con estadificación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos para el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano.<sup>(11)</sup>

Un estudio con un análisis retrospectivo, comparando diecisiete pacientes con laparotomía a trece pacientes con laparoscopia que se sometieron a histerectomía laparoscópica, salpingooforrectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y para-aórtica, demostró que la utilización del abordaje laparoscópico resultaba en una mejoría significativa en la calidad de vida, estancia hospitalaria menor y alta precoz.<sup>(12)</sup>

Existen datos de estudios aleatorizados que establecieron la seguridad y viabilidad del abordaje laparoscópico en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano. En 2009 se publicó un ensayo controlado aleatorizado que comparaba la laparoscopia con la laparotomía para el tratamiento del cáncer de endometrio en estadios I a IIA, el Estudio LAP2 del Gynecologic Oncology Group (GOG-LAP2). Este estudio demostró que la laparoscopia se asoció con mejores resultados quirúrgicos a corto plazo, menos complicaciones y una estancia hospitalaria más corta.

En 2012, un análisis posterior de los datos de GOG-LAP2 informó una tasa de recurrencia a los 3 años de 11,39 % y 10,24 % en los grupos de

laparoscopia y laparotomía, respectivamente. Las tasas de recurrencia y de supervivencia a los 5 años también fueron similares para las dos vías. Por lo tanto, se estableció por primera vez la seguridad oncológica del enfoque mínimamente invasivo para el tratamiento del cáncer de endometrio.<sup>(7)</sup>

En 2012, una revisión Cochrane estudió la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para mujeres con cáncer de endometrio en estadio temprano sometidas a histerectomía por laparoscopia o laparotomía. Esta revisión incluyó un total de ocho estudios, incluidos los datos del GOG-LAP2 y concluyeron que la laparoscopia se asocia con una menor pérdida de sangre, menos morbilidad y complicaciones posoperatorias, así como una recuperación más rápida que la laparotomía. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron similares en los dos grupos, lo que indica que la laparoscopia debe ser la modalidad quirúrgica de elección para el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano.<sup>(13)</sup>

En los últimos años han surgido numerosos trabajos con relación al uso del manipulador uterino. Se ha puesto de manifiesto que el uso de estos no se asocia con una mayor incidencia de citología de lavado peritoneal positiva, invasión del espacio linfovascular o recurrencia entre pacientes con cáncer de endometrio.<sup>(14)</sup>

Asimismo, las últimas publicaciones sobre el cáncer de endometrio, tratan de esclarecer la utilidad de la cirugía robótica en el tratamiento de esta condición. La alta prevalencia de obesidad en el paciente con cáncer de endometrio proporciona un entorno ideal donde las ventajas de la cirugía robótica pueden potenciarse: una mayor utilización de un abordaje mínimamente invasivo y menos conversiones potenciales a laparotomía equivale a una menor morbilidad en una población de pacientes que ya tiene un alto riesgo de complicaciones. La histerectomía robótica puede

reducir las conversiones a laparotomía debido a la intolerancia posicional en pacientes con obesidad mórbida.<sup>(17)</sup>

JIA WANG y cols.<sup>(15)</sup> concluyó que la cirugía robótica es un enfoque quirúrgico más seguro que la laparoscopia y la laparotomía en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio, con menos pérdida de sangre estimada, transfusión de sangre y conversión, y la misma cantidad de ganglios linfáticos extraídos.<sup>(15-16)</sup> Sin embargo, algunos estudios han concluido que la cirugía robótica tiene resultados clínicos más favorables que la cirugía convencional, mismos resultados que la cirugía laparoscópica, pero es significativamente más caro.<sup>(18)</sup>

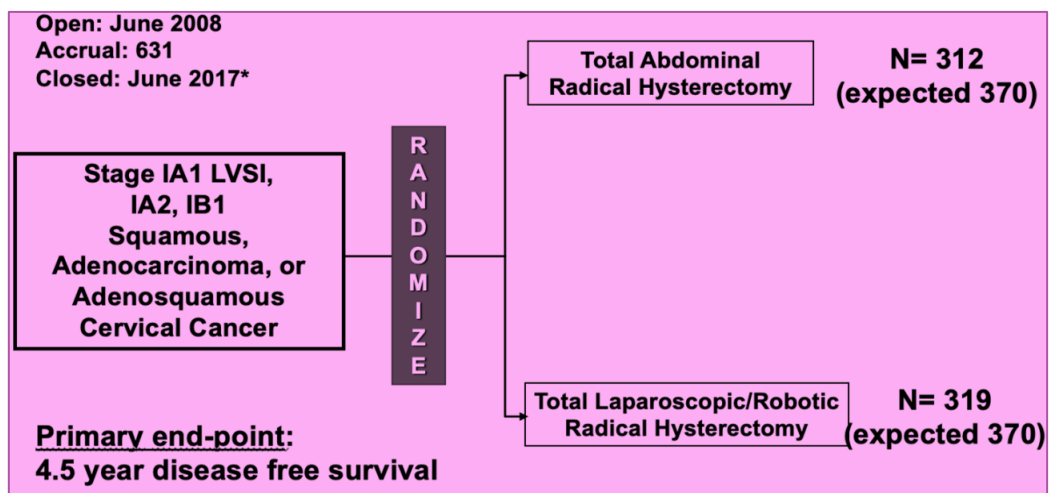
RAN y cols.<sup>(20)</sup> publicaron un meta-análisis en 2014 para comparar estas tres modalidades quirúrgicas. Se incluyeron un total de veintidós estudios en el análisis para un total de 4.420 pacientes con cáncer de endometrio. El estudio encontró que la cirugía robótica fue superior a la laparotomía en términos de complicaciones, duración de hospitalización, pérdida de sangre y transfusiones. Solo en los tiempos operatorios se vio que la laparotomía era favorable. En comparación con la laparoscopia, la cirugía robótica fue superior en términos de pérdida de sangre y tasa de conversión. Los autores señalaron que no hay ensayos aleatorizados disponibles que comparen las tres modalidades; sin embargo, llegó a la conclusión de que la cirugía robótica es segura, factible y puede tener algunas ventajas sobre la laparoscopia tradicional.<sup>(20)</sup>

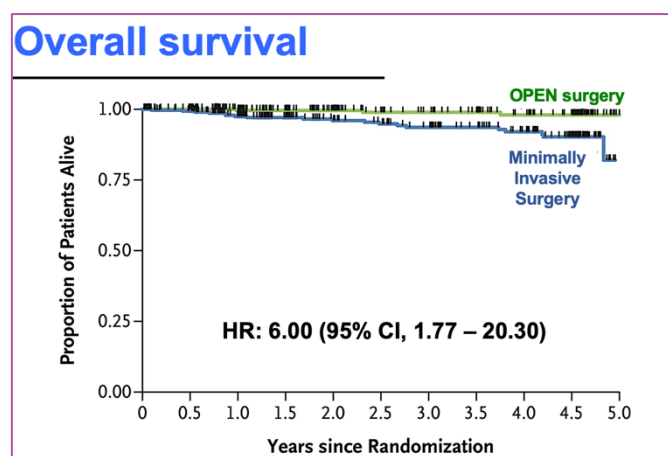
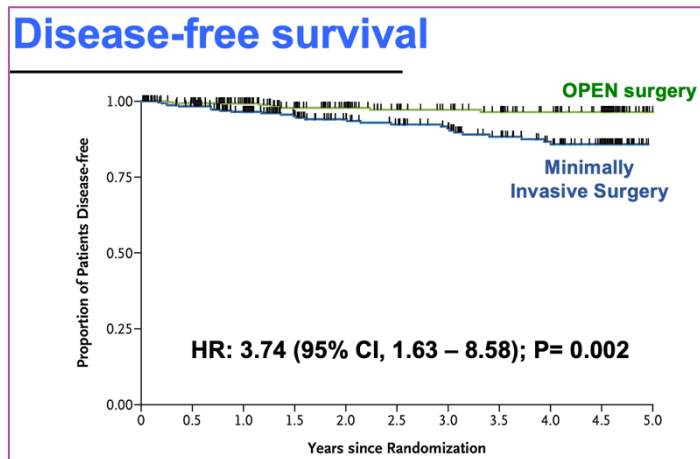
En los últimos años se han desarrollado nuevas modalidades de cirugía mínimamente invasiva. Las ventajas de la aplicación de la cirugía laparoscópica en puerto único (LESS) para el cáncer de endometrio ha sido comparada con la cirugía laparoscópica convencional (CLS) en algunos trabajos. En comparación con CLS, LESS no disminuyó la incidencia de complicaciones ni acortó la estancia hospitalaria posoperatoria. Tampoco

aumentó el tiempo quirúrgico ni la cantidad de sangrado durante la cirugía. Mediante la técnica LESS se pueden eliminar los ganglios linfáticos y el dolor posoperatorio es similar que en CLS. La principal ventaja asociada a LESS es el mismo resultado quirúrgico, con menor consecuencia estética al dejar solo una pequeña cicatriz.<sup>(19)</sup>

## Cáncer de cérvix

La histerectomía radical es el tratamiento de elección para el carcinoma de cuello uterino en estadio temprano menor a 4 cm de tamaño tumoral (estadio FIGO IA2-IB2). Durante décadas, este procedimiento se ha realizado mediante laparotomía con excelentes tasas de curación. En 1992, se publicó en la literatura sobre la primera histerectomía radical laparoscópica total con disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos por carcinoma de cuello uterino en estadio temprano.<sup>(1)</sup>





Posteriormente, múltiples series de casos retrospectivas han demostrado que la histerectomía radical laparoscópica es segura, factible y tiene un perfil de morbilidad favorable sobre la histerectomía radical abdominal tradicional.<sup>(21, 22, 23)</sup>

En 2012, un estudio retrospectivo<sup>(21)</sup> evaluó los resultados oncológicos de un total de 118 pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IA2-IIA2 tratados con histerectomía radical laparoscópica. La mediana de seguimiento fue de 31 meses con tasas de supervivencia general y sin recurrencia a 5 años del 90 % y 89 %, respectivamente. Los autores concluyeron que la histerectomía radical laparoscópica es segura y factible respecto a la supervivencia y la morbilidad, pero se mantenía la necesidad

de ensayos prospectivos más grandes para respaldar esta modalidad de tratamiento.

Uno de los primeros estudios en informar los resultados de la laparoscopia en pacientes con IB2 en estadio temprano y el cáncer de cuello uterino IIA2 se publicó en 2013.<sup>(23)</sup> El análisis retrospectivo incluyó 115 pacientes laparoscópicos y 118 por laparotomía. A diferencia de estudios anteriores, no hubo diferencia en el tiempo operatorio entre los grupos. En el grupo laparoscópico, la pérdida de sangre, el tiempo de recuperación de la función intestinal, la duración de la hospitalización y las complicaciones posoperatorias disminuyeron significativamente en comparación con el grupo de laparotomía. De manera similar a los datos de resultados anteriores, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue equivalente entre los grupos de laparoscopia y laparotomía, 78 % y 77 %, respectivamente. La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 83 % en ambos grupos. No se observaron diferencias en los patrones de recurrencia o en la mediana del tiempo hasta la recurrencia.<sup>(21)</sup>

En 2015 se publicó un estudio prospectivo no aleatorizado de 120 mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA2 y estadio IB1. Los resultados fueron similares a los de estudios previos y demostraron una disminución en la pérdida de sangre y una estancia hospitalaria más corta asociada con la laparoscopia. El tiempo operatorio fue significativamente mayor en el grupo de laparoscopia (216 frente a 175 minutos). Las tasas de complicaciones y los resultados de supervivencia fueron equivalentes entre los grupos.<sup>(22)</sup>

Revisiones retrospectivas adicionales también habían demostrado que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y las tasas de supervivencia general eran similares para los grupos abiertos y laparoscópicos para pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana.<sup>(23)</sup>

En 2018, se publicaron los resultados del primer estudio clínico randomizado que comparó la seguridad de la cirugía mínimamente invasiva con la cirugía convencional en mujeres con cáncer de cérvix en estadio inicial.<sup>(24)</sup>

Un total de 319 pacientes fueron asignadas a cirugía mínimamente invasiva y 312 a cirugía abierta. De las pacientes que fueron asignadas y sometidas a cirugía mínimamente invasiva, 84,4 % se sometió a laparoscopia y 15,6 % a cirugía asistida por robot. La edad media de las pacientes fue de 46 años. La mayoría de las pacientes (91,9 %) se encontraban en estadio IB1 de enfermedad.

Las características de ambos grupos fueron similares con respecto a los subtipos histológicos, la tasa de invasión linfovascular, tasas de afectación de ganglios linfáticos y parametriales, tamaño del tumor, grado del tumor y tasa de uso de terapia adyuvante.

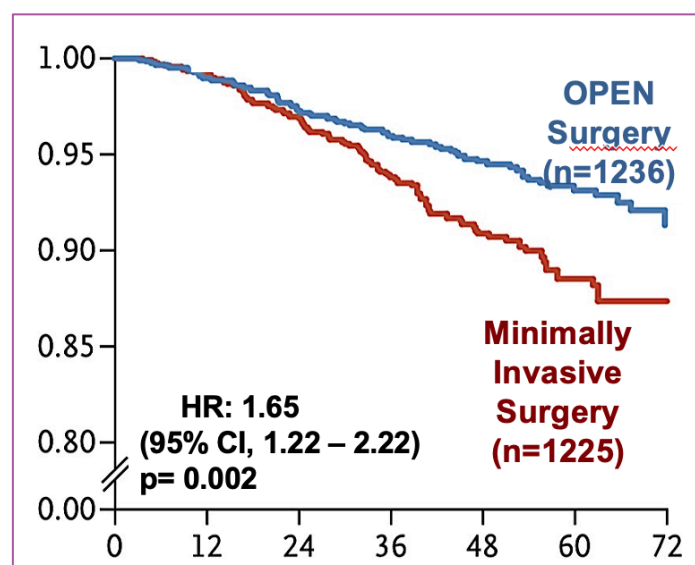
La supervivencia a los 4,5 años fue del 86,0 % con cirugía mínimamente invasiva y del 96,5 % con cirugía abierta, una diferencia de -10,6 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95 %, -16,4 a -4,7). La cirugía mínimamente invasiva se asoció con una tasa más baja de supervivencia libre de enfermedad que la cirugía abierta (91,2 % frente a 97,1 %; índice de riesgo de enfermedad recurrencia o muerte por cáncer de cuello uterino, 3,74; IC del 95 %, 1,63 a 8,58), una diferencia que permaneció después del ajuste por edad, índice de masa corporal, estadio de la enfermedad, invasión linfovascular y compromiso de los ganglios linfáticos. La cirugía mínimamente invasiva también se asoció con una tasa más baja de supervivencia general (tasa a 3 años, 93,8 % frente a 99,0 %; índice de riesgo de muerte por cualquier causa, 6,00; IC del 95 %, 1,77 a 20,30).

En este trabajo, la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con tasas más bajas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia

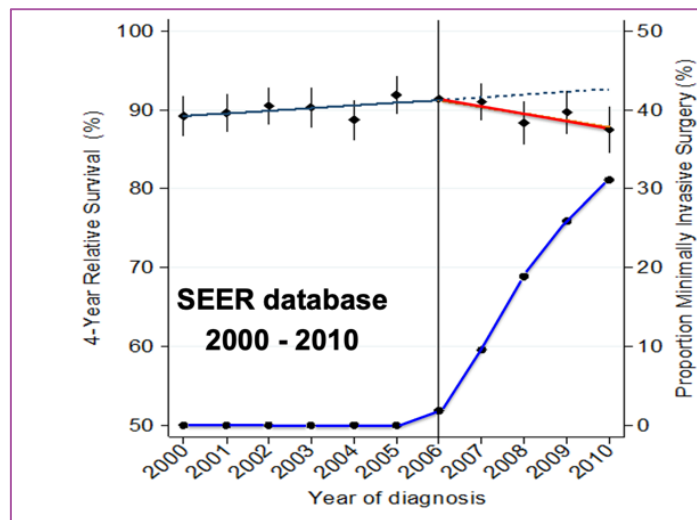
general que la histerectomía radical abdominal abierta entre las mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano.<sup>(24)</sup>

Además MELAMED y cols., utilizando la base nacional de cáncer de Estados Unidos, realizó un estudio de cohorte retrospectivo abarcando pacientes tratados en centros acreditados estadounidenses desde 2007-2010 y con estadíos FIGO IA2 IB125. Los autores también analizaron la base de datos SEER entre 2000 y 2010, como puede verse en la figura, la proporción de pacientes sometidos a MIS se mantuvo estable y baja antes de 2006, mientras que la supervivencia de los pacientes aumentaba progresivamente. Pero después de 2006, con la introducción masiva de la cirugía robótica en los EEUU, la proporción de mujeres con cáncer de cérvix temprana que fueron tratadas mediante cirugía mínimamente invasiva aumentó significativamente.

Sin embargo, durante el mismo período de tiempo, la supervivencia de los pacientes disminuyó en un 1 % cada año. Por tanto, parece existir una correlación directa entre el incremento de la aplicación de la cirugía mínimamente invasiva y la reducción de la supervivencia de los pacientes.







Por lo tanto, los resultados de este trabajo apoyaban los publicados en el estudio LACC, observándose que las pacientes que se sometieron a una histerectomía radical mediante cirugía mínimamente invasiva tuvieron una supervivencia global significativamente menor. A destacar que en este estudio, el 85 % de los pacientes se intervinieron mediante cirugía robótica (grupo mucho más grande que el 16 % del estudio LACC).

Recientemente, el grupo europeo de trabajo ha continuado la estela de trabajo dejada por el LACC mediante el estudio SUCCOR,<sup>(31)</sup> un estudio de cohorte observacional, retrospectivo, multicéntrico europeo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009) sometidas a histerectomía radical abierta o mínimamente invasiva. También se propusieron evaluar, como objetivo secundario, la asociación entre las maniobras quirúrgicas protectoras y el riesgo de recaída.

Un total de 1.272 pacientes se sometieron a una histerectomía radical mediante cirugía abierta o mínimamente invasiva por cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009) desde enero de 2013 hasta diciembre de 2014. Después de aplicar los criterios de inclusión-exclusión, la cohorte se

compuso de un total de 693 pacientes para comparar los resultados (cirugía mínimamente invasiva *versus* abierta). El objetivo primario comparaba la supervivencia libre de enfermedad a los 4,5 años en ambos grupos. Los objetivos secundarios compararon la supervivencia general entre los grupos y el impacto del uso de un manipulador uterino y el cierre protector de la colpotomía sobre el tumor en el grupo de cirugía mínimamente invasiva.

La edad media fue de 48,3 años (rango; 23-83) mientras que el IMC medio fue de 25,7 kg/m<sup>2</sup> (rango; 15-49). El riesgo de recurrencia para las pacientes que se sometieron a cirugía mínimamente invasiva fue dos veces mayor que en el grupo de cirugía abierta (CRI, 2,07; IC del 95 %, 1,35 a 3,15; P = 0,001). De manera similar, el riesgo de muerte fue 2,42 veces mayor que en el grupo de cirugía abierta (HR, 2,45; IC del 95 %, 1,30 a 4,60, P = 0,005). Las pacientes que se sometieron a cirugía mínimamente invasiva con un manipulador uterino tuvieron un riesgo de recaída 2,76 veces mayor (HR, 2,76; IC del 95 %, 1,75 a 4,33; P < 0,001) y aquellas sin el uso de un manipulador uterino tuvieron un riesgo similar sin enfermedad, supervivencia al grupo de cirugía abierta (CRI, 1,58; IC del 95 %, 0,79 a 3,15; P = 0,20). Además, las pacientes que se sometieron a cirugía mínimamente invasiva con cierre vaginal protector tuvieron tasas de recaída similares a las que se sometieron a cirugía abierta (HR, 0,63; IC del 95 %, 0,15 a 2,59; P < 0,52).

Por otro lado, evitar el manipulador uterino y utilizar maniobras para evitar la diseminación del tumor en el momento de la colpotomía en la cirugía mínimamente invasiva se asoció con resultados similares a la cirugía abierta. Sin embargo, los autores advierten de la necesidad de más estudios prospectivos.

En 2020 se publicó una revisión sistemática<sup>(26)</sup> donde intentan cuantificar el riesgo de recurrencia y muerte asociado con la histerectomía radical mínimamente invasiva frente a la abierta para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano informado en estudios observacionales optimizados para controlar los factores de confusión.

En esta revisión sistemática y meta-análisis, se resumieron los estudios observacionales que utilizaron análisis de supervivencia para comparar los resultados después de la histerectomía radical mínimamente invasiva (laparoscópica o asistida por robot) y abierta en pacientes con estadio temprano (FIGO 2009 estadio IA1-IIA) cáncer de cuello uterino. La calidad de los estudios se evaluó con la Escala de Newcastle-Ottawa e incluyó estudios con puntuaciones de al menos 7 puntos que controlaron los factores de confusión según el tamaño o el estadio del tumor.

Se identificaron 49 estudios, de los cuales 15 se incluyeron en el meta-análisis. De 9.499 pacientes que se sometieron a histerectomía radical, el 49 % (n = 4684) recibió cirugía mínimamente invasiva; de estos, el 57 % (n = 2675) recibió laparoscopia asistida por robot. Se notificaron 530 recurrencias y 451 muertes.

El riesgo combinado de recurrencia o muerte fue un 71 % mayor entre las pacientes que se sometieron a histerectomía radical mínimamente invasiva en comparación con las que se sometieron a cirugía abierta (índice de riesgo [HR], 1,71; IC del 95 %, 1,36-2,15; P < 0,001), y el riesgo de muerte fue un 56 % mayor (HR, 1,56; IC del 95 %, 1,16-2,11; P = 0,004). No se encontró asociación entre la prevalencia de la cirugía asistida por robot y la magnitud de la asociación entre la histerectomía radical mínimamente invasiva y el riesgo de recurrencia o muerte (aumento del 2,0 % en la HR por cada aumento de 10 puntos porcentuales en la prevalencia de la cirugía asistida por robot [IC del 95 %, -3,4% a 7,7 %]) o mortalidad por

todas las causas (aumento del 3,7 % en el HR por cada aumento de 10 puntos porcentuales en la prevalencia de la cirugía asistida por robot [IC del 95 %, -4,5 % a 12,6 %]).

Esta revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales encontró que, entre los pacientes sometidos a histerectomía radical por cáncer de cuello uterino en estadio temprano, la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con un riesgo elevado de recurrencia y muerte en comparación con la cirugía abierta.

Después de una década de aceptación generalizada y creciente popularidad, la evidencia sugiere ahora que la histerectomía radical mínimamente invasiva para el cáncer de cuello uterino confiere un riesgo excesivo de recurrencia y muerte en comparación con la histerectomía radical abdominal abierta.

## Cáncer de ovario

La evidencia de la utilización de la cirugía mínimamente invasiva para la estadificación del cáncer de ovario está menos definida que para el cáncer de endometrio o de cuello uterino. Tanto la cirugía laparoscópica como la robótica se utilizan habitualmente para obtener un diagnóstico patológico de masas anexiales sospechosas. Sin embargo, en estadios avanzados, la cirugía de citorreducción primaria para el cáncer de ovario epitelial a menudo requiere resecciones intestinales, cirugía abdominal superior extensa y una evaluación completa del peritoneo abdominal y el mesenterio intestinal. Este tipo de evaluación es difícil de lograr mediante cirugía laparoscópica o robótica.

En el cáncer de ovario en estadio temprano, varios estudios retrospectivos han demostrado que la cirugía mínimamente invasiva es

factible y segura. Un gran estudio retrospectivo multicéntrico incluyó a 300 pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano que se sometieron a estadificación laparoscópica o abierta. Los resultados oncológicos, incluida la tasa de recurrencia, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general, fueron comparables con los datos publicados actualmente para las pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano tratadas mediante laparotomía.<sup>(27)</sup>

En el cáncer de ovario avanzado, actualmente no se recomienda la cirugía mínimamente invasiva para la citorreducción primaria. Sin embargo, la evaluación laparoscópica puede ser una herramienta útil para la toma de decisiones para identificar a aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de cirugía citorreductora primaria sub-óptima y, por lo tanto, se beneficiarían de la quimioterapia neoadyuvante.<sup>(32)</sup>

En las recidivas ováricas aisladas, la citorreducción secundaria mediante un abordaje mínimamente invasivo ha demostrado ser segura y factible en pacientes adecuadamente seleccionadas.<sup>(28)</sup>

Con el objetivo de resumir la evidencia de los estudios que investigan los resultados de supervivencia de los pacientes con cáncer de ovario sometidos a cirugía mínimamente invasiva, KNISELY<sup>(29)</sup> publicó en 2020 una revisión sistemática y meta-análisis. Se incluyeron estudios de cohortes observacionales y ensayos controlados aleatorios que compararon el riesgo de recurrencia o muerte entre mujeres sometidas a procedimientos mínimamente invasivos y abiertos para estadificación diez trabajos, citorreducción de intervalo cuatro trabajos, citorreducción secundaria dos trabajos y evaluación de resecabilidad un trabajo.

El abordaje quirúrgico (mínimamente invasivo *versus* abierto) no se asoció significativamente con el riesgo de muerte o recurrencia (índice de riesgo combinado 0,92; intervalo de confianza del 95 %, 0,61-1,38) o

mortalidad por todas las causas (índice de riesgo combinado 0,96; intervalo de confianza del 95 %, 0,49-1,89). Un ensayo aleatorizado demostró que la laparoscopia diagnóstica podría clasificar a los pacientes para recibir quimioterapia neoadyuvante y evitar una cirugía primaria subóptima, sin afectar la supervivencia general o libre de recurrencia. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron observacionales y tuvieron un alto riesgo de sesgo, y pocos estudios tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión.

Aunque los estudios existentes no demuestran efectos negativos sobre la supervivencia asociados con la cirugía mínimamente invasiva para el cáncer de ovario, estos datos deben considerarse con cautela dadas las importantes deficiencias metodológicas en la literatura existente y la escasa cantidad de paciente analizados.

Si bien es cierto que la cirugía mínimamente invasiva parece no tener cabida en una citorreducción primaria debido a la complejidad técnica de la cirugía, numerosos grupos de trabajo están poniendo sus esfuerzos en dar evidencia sobre si la cirugía mínimamente invasiva podría tener un papel relevante en la cirugía de intervalo.<sup>(30)</sup>

Hasta la fecha los estudios observacionales han respaldado la práctica de ofrecer cirugía citorreductora de intervalo mínimamente invasiva después de la quimioterapia neoadyuvante para pacientes bien seleccionadas con cáncer de ovario epitelial avanzado. Sin embargo, no hay datos prospectivos aleatorizados que comparen la eficacia oncológica de la cirugía citorreductora de intervalo abierto y mínimamente invasiva en el cáncer de ovario epitelial.

El estudio LANCE,<sup>(30)</sup> el cual se encuentra en la actualidad en fase de reclutamiento, tiene como objetivo principal el determinar si la cirugía mínimamente invasiva no es inferior a la laparotomía en términos de

supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado que respondieron a tres o cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

El estudio de citorreducción laparoscópica después de quimioterapia neoadyuvante (LANCE) es un ensayo de fase III internacional, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad para comparar la cirugía mínimamente invasiva frente a la laparotomía en mujeres con cáncer de ovario epitelial de alto grado en estadio avanzado que presentaban una respuesta completa o parcial a tres o cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante y normalización de CA-125.

## Conclusión

Gracias a las publicaciones recientes, se puede definir mejor el uso de la laparoscopia para las neoplasias ginecológicas. Para el cáncer de endometrio, los estudios realizados proporcionan evidencia nivel I sobre los beneficios de la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía convencional.

Para el carcinoma de cuello uterino, el cambio reciente de paradigma ha hecho que los grupos de trabajo en oncología ginecológica cambiaran su práctica médica habitual cambiando la laparoscopia por la laparotomía por la evidencia respecto al detrimento en los resultados oncológicos de la cirugía mínimamente invasiva.

Para el cáncer de ovario, se necesitan datos adicionales. La laparoscopia se puede utilizar para el tratamiento de una masa aparentemente benigna porque el riesgo de que se descubra un cáncer de ovario es bajo. Sin embargo, se requiere una técnica quirúrgica rigurosa para evitar la ruptura intraoperatoria del quiste. La estadificación del cáncer de ovario temprano

está limitada por dificultades técnicas y por la falta de datos de seguridad. En el cáncer de ovario avanzado, la laparoscopia exploratoria puede ayudar a perfeccionar, planificar y adaptar los tratamientos, pero no se recomienda la laparoscopia quirúrgica.

## Bibliografía

- (1) NEZHAT CR, BURRELL MO, NEZHAT FR, BENIGNO BB, WELANDER CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:864-865. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91351-a](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91351-a)>
- (2) HERD J, FOWLER JM, SHENSON D, LACY S, MONTZ FJ. Laparoscopic para-aortic lymph node sampling: development of a technique. *Gynecol Oncol.* 1992;44:271-276. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90056-o](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90056-o)>
- (3) LACY AM, GARCIA-VALDECASAS JC, DELGADO S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2224-2229. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09290-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09290-5)>
- (4) WALKER JL, PIEDMONTE MR, SPIRTOS NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27:5331-5336. <<https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3248>>
- (5) CONRAD LB, RAMIREZ PT, BURKE W, WENDEL NAUMANN R, RING KL, MUNSELL MF, FRUMOVITZ M. Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Oncology: An Updated Survey of Members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(6):1121-1127. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000450>>
- (6) AARTS JWM, NIEBOER TE, JOHNSON N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD003677. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003677.pub5>>
- (7) WALKER JL, PIEDMONTE MR, SPIRTOS NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695-700. <<https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.8645>>



- (8) HOOGENDAM JP, VERHEIJEN RHM, WEGNER I, et al. Oncological outcome and long-term complications in robot-assisted radical surgery for early stage cervical cancer: an observational cohort study. *BJOG*. 2014;121:1538–1545. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.12822>>
- (9) GARABEDIAN C, MERLOT B, BRESSON L, et al. Minimally invasive surgical management of early-stage cervical cancer: an analysis of the risk factors of surgical complications and of oncologic outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:714–721. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000390>>
- (10) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, ET AL, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013 (SEER Stat Fact Sheets). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013)>
- (11) SPIRTOS NM, SCHLAERTH JB, SPIRTOS TW, ET AL. Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: an evolving technique. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:105–111. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90177-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90177-9)>
- (12) SPIRTOS NM, SCHLAERTH JB, GROSS GM, ET AL. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1795–1800. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70212-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70212-0)>
- (13) GALAAL K, BRYANT A, FISHER AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD006655. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006655.pub2>>
- (14) MENG Y, LIU Y, LIN S, CAO C, WU P, GAO P, ZHI W, PENG T, GUI L, WU P. The effects of uterine manipulators in minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(7):1225-1232. <<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.03.213>>
- (15) WANG J, LI X, WU H, ZHANG Y, WANG F. A Meta-Analysis of Robotic Surgery in Endometrial Cancer: Comparison with Laparoscopy and Laparotomy. *Dis Markers*. 2020;2020:2503753. <<https://doi.org/10.1155/2020/2503753>>
- (16) SEAMON LG, COHN DE, HENRETTA MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy? *Gynecol Oncol*. 2009;113(1):36-41. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.005>>
- (17) CUSIMANO MC, SIMPSON AN, DOSSA F, LIANI V, KAUR Y, ACUNA SA, ROBERTSON D, SATKUNARATNAM A, BERNARDINI MQ, FERGUSON SE, BAXTER NN. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):410-428.e19. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.004>>

- (18) IND T, LAIOS A, HACKING M, NOBBENHUIS M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg.* 2017;13(4):e1851. <<https://doi.org/10.1002/rcs.1851>>
- (19) TUOHETI Z, HAN L, MULATI G. Laparo-endoscopic single-site surgery vs conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(12):e24908. <<https://doi.org/10.1097/md.00000000000024908>>
- (20) RAN L, JIN J, XU Y, ET AL. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108361. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108361>>
- (21) PARK JY, KIM DY, KIM JH, ET AL. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in patients with stage IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Surg Oncol.* 2013;108(1):63–69. <<https://doi.org/10.1002/jso.23347>>
- (22) DITTO A, MARTINELLI F, BOGANI G, ET AL. Implementation of laparoscopic approach for type B radical hysterectomy: a comparison with open surgical operations. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):34–39. <<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.058>>
- (23) RAMIREZ PT, FRUMOVITZ M, PAREJA R, LOPEZ A, VIEIRA M, RIBEIRO R, BUDA A, YAN X, SHUZHONG Y, CHETTY N, ISLA D, TAMURA M, ZHU T, ROBLEDO KP, GEBSKI V, ASHER R, BEHAN V, NICKLIN JL, COLEMAN RL, OBERMAIR A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895-1904. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>>
- (24) MALAMED A, MARGUL DJ, CHEN L, KEATING NL, DEL CARMEN MG, YANG J, SEAGLE BL, ALEXANDER A, BARBER EL, RICE LW, WRIGHT JD, KOCHERGINSKY M, SHAHABI S, RAUH-HAIN JA. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1905-1914. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1804923>>
- (25) NITECKI R, RAMIREZ PT, FRUMOVITZ M, KRAUSE KJ, TERGAS AI, WRIGHT JD, RAUH-HAIN JA, MELAMED A. Survival After Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):1019-1027. <<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1694>>
- (26) GALLOTTA V, GHEZZI F, VIZZA E, ET AL. Laparoscopic staging of apparent early stage ovarian cancer: results of a large, retrospective, multi-institutional series. *Gynecol Oncol.* 2014;135:428–434. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.006>>

- (27) FAGOTTI A, PERELLI F, PEDONE L, SCAMBIA G. Current recommendations for minimally invasive surgical staging in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(1):3. <<https://doi.org/10.1007/s11864-015-0379-8>>
- (28) KNISELY A, GAMBLE CR, ST CLAIR CM, HOU JY, KHOURY-COLLADO F, GOCKLEY AA, WRIGHT JD, MELAMED A. The Role of Minimally Invasive Surgery in the Care of Women with Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):537-543. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.007>>
- (29) NITECKI R, RAUH-HAIN JA, MELAMED A, SCAMBIA G, PAREJA R, COLEMAN RL, RAMIREZ PT, FAGOTTI A. Laparoscopic cytoreduction After Neoadjuvant ChEmotherapy (LANCE). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(9):1450-1454. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001584>>
- (30) CHIVA L, ZANAGNOLO V, QUERLEU D, MARTIN-CALVO N, ARÉVALO-SERRANO J, CĂPÎLNA ME, FAGOTTI A, KUCUKMETIN A, MOM C, CHAKALOVA G, ALIYEV S, MALZONI M, NARDUCCI F, ARENCIBIA O, RASPAGLIESI F, TOPTAS T, CIBULA D, KAIDAROVA D, MEYDANLI MM, TAVARES M, GOLUB D, PERRONE AM, POKA R, TSOLAKIDIS D, VUJIĆ G, JEDRYKA MA, ZUSTERZEEL PLM, BELTMAN JJ, GOFFIN F, HAIDOPOULOS D, HALLER H, JACH R, YEZHOVA I, BERLEV I, BERNARDINO M, BHARATHAN R, LANNER M, MAENPAA MM, SUKHIN V, FERON JG, FRUSCIO R, KUKK K, PONCE J, MINGUEZ JA, VÁZQUEZ-VICENTE D, CASTELLANOS T, CHACON E, ALCAZAR JL; SUCCOR STUDY GROUP. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Sep;30(9):1269-1277. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001506>>
- (31) BÖHM S, FARUQI A, SAID I, LOCKLEY M, BROCKBANK E, JEYARAJAH A, FITZPATRICK A, ENNIS D, DOWE T, SANTOS JL, COOK LS, TINKER AV, LE ND, GILKS CB, SINGH N. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2457-2463. <<https://doi.org/10.1200/jco.2014.60.5212>>



# Salud mental de la mujer

**IGNACIO FORESTIERI**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

Los distintos ciclos vitales de la mujer caracterizan psicopatologías, que muestran singularidades según la etapa que transcurran. Las diferencias que marcan el género y las desigualdades respecto a los hombres definen aspectos que motivarán un enfoque diagnóstico y terapéutico particular. A la mujer se la ha educado para que reprima los afectos hostiles, con la consiguiente aparición de patologías relacionadas con la inhibición y hostilidad volcadas contra sí mismas.

## Palabras clave

Mujer; psicopatología; determinantes; contexto.

## Introducción

En la actualidad asistimos a un cambio sociocultural que ha puesto en cuestionamiento consideraciones como el género femenino (¿hay características distintivas?) y la conducta femenina (¿la forma de ser es un aprendizaje social?). Surge un nuevo paradigma.

Ser mujer ¿es un determinismo biológico-genético absoluto o una construcción?

La gestación, tal vez el hecho más elemental del ser genérico femenino, ¿ha perdido importancia?

La posición femenina actual implica un rol activo y una construcción yoica alejada de una otrora esencia femenina.

Sin soslayar lo expuesto, encontramos en la mujer una psicopatología particular.

## Diferencias de género, desigualdad e influencia en el proceso de salud/enfermedad

### Conducta y reacción

Mujeres: viven hacia dentro, más reflexivas, conservadoras, estables, pacíficas. Ante el estrés: responden con reflexión, elaboración, metabolizan los problemas (introspección).

Hombres: activos, impulsivos, tendencia a la conquista, descarga ante el estrés (sexual, violencia, etc.).

## Anatomía, neurobiología y habilidades

Cuerpo calloso más desarrollado en la mujer: mejor integración entre cerebro emocional y cerebro racional. Mayor desarrollo de áreas corticales asociadas al lenguaje y al sistema límbico. Mayor rapidez perceptual (identificar rápido objetos mezclados). Mayor fluencia verbal. Mayor precisión manual. Mayor cálculo aritmético.

En cuanto a la esperanza de vida, la sobrevivida en la mujer es mayor pero la calidad de vida es peor.

Datos: 76,9 años es el promedio: 80,3 mujer, 73,5 el hombre (datos de OMS y del Banco Mundial).

La mujer tiene una vida vulnerable y el hombre una salud vulnerable

El hombre estará más expuesto a accidentes, suicidios, homicidios, conductas adictivas.

Determinantes negativos en la mujer: más proclive a duelos complicados e inhibiciones (somatizaciones); enfermedades endocrinas y reumatológicas en una relación 10-50/1; anemia y déficit de hierro, trastornos del metabolismo fosfocálcico, entre otros.

## Padecimientos y contexto

- Ansiedad (trastornos del espectro serotoninérgico)
- Mayor impacto del trauma
- Síntomas corporales (estrés oculto)
- Depresión
- Secuelas de violencia física y sexual (una verdadera epidemia)
- Secuelas de estrés laboral (6 veces > que en hombres trabajadores)

- Alzheimer
- Sólo en un tercio de los hogares las mujeres son fuente primaria de ingreso
- Víctimas de discriminación
- Menor acceso a la educación

La vinculación de la identidad de la mujer con el cuerpo y los requerimientos de belleza la convierten en objeto de manipulación simbólica y económica.

## La psicopatología y los ciclos vitales

### Infancia

En esta etapa vital encontramos los siguientes cuadros clínicos:

**Trastorno del espectro autista (TEA):** se caracteriza por una alteración primaria del desarrollo de la comunicación y las habilidades sociales antes de los 3 años de edad. La prevalencia es más alta en niños (4-5:1) y se asocia con discapacidad intelectual en el 80 % de los casos. En las mujeres se compensa con síntomas psiquiátricos (tímidas, inhibidas, solitarias, perfeccionistas, rutinarias, mutismo selectivo) y es menor el trastorno del comportamiento.

**Trastorno de Rett:** de naturaleza genética neurológica, presenta un desarrollo prenatal y perinatal aparentemente normal entre los 5 y 12 meses de vida, posteriormente se presenta un deterioro del crecimiento craneal y del funcionamiento en general. Pérdida de habilidades manuales, de la relación social y discapacidad intelectual grave.

**Trastornos de ansiedad:** fobias específicas, síntomas obsesivos, quejas somáticas, etc.

**Depresión.**

**Trastornos de la alimentación:** en ascenso, vinculado con el espectro autista.

## Pubertad

Se trata de una etapa de cambios físicos, psíquicos y de rol social. Mayor prevalencia de enfermedades mentales, especialmente anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y otros.

12-15 % de los adolescentes presentan trastornos de la conducta alimentaria (90 % son mujeres).

*Factores de riesgo:* rasgos de personalidad como el perfeccionismo, meticulosidad, autoexigencia sumado a los requerimientos sociales de cierto tipo de belleza, la ambición por la optimización y el éxito en metas académicas, laborales y deportivas en individuos insatisfechos corporalmente.

El síntoma eje hoy está en discusión; fobia a engordar, trastorno de la imagen corporal, ¿es el adelgazamiento extremo que lleva a los síntomas?

En relación al ciclo menstrual destacamos al *trastorno disfórico premenstrual*: el 2 al 9 % de las mujeres en edad fértil sufre un grave trastorno en relación al periodo premenstrual y el 20 % padece síntomas moderados de discomfort. Puede aparecer en la menarquia, su mayor prevalencia es la cuarta década y desaparece durante el embarazo y la menopausia.



Los síntomas se presentan en la fase lútea con ausencia de ellos en el resto del ciclo y es característica la limitación del funcionamiento habitual. La irritabilidad, la angustia y la labilidad emocional son los síntomas más reportados.

Existe relación entre paridad y gravedad (a mayor número de hijos mayor gravedad).

*Tratamiento:* privación del sueño, luminoterapia, diuréticos; antidepresivos: fluoxetina, sertralina y paroxetina en uso intermitente durante la segunda quincena del ciclo menstrual.

Debe distinguirse del *síndrome premenstrual*. En este los síntomas son predominantemente físicos, vagos y no es limitante.

Otra entidad de particular interés es la *psicosis menstrual*. Un cuadro raro y desconocido en su fisiopatología; polimorfo en su presentación clínica, no incluido en los manuales diagnósticos de los trastornos mentales pero se cree sería una forma atípica de psicosis tal vez vinculada al trastorno bipolar. Es de comienzo y resolución aguda, de duración breve y recuperación total en días. Es requisito absoluto la sincronización con el ciclo menstrual (según su comienzo puede ser perimenstrual, premenstrual o catamenial).

## **Embarazo**

Es un periodo de vulnerabilidad para la mujer. Ocurren cambios fisiológicos que dificultan la diferenciación entre lo normal y lo enfermo. Un tercio de las mujeres padecen síntomas ansiosos y/o depresivos inespecíficos.

Menor incidencia de psicosis, suicidio y agresividad debido a un posible rol protector de estrógenos.

## Infertilidad

Se refiere a la imposibilidad de una pareja para lograr el embarazo en un periodo de doce meses donde se mantienen relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos o a una mujer que no puede llevar un embarazo a término.

Afecta al 15 % de las parejas y en un 20 % la causa es desconocida.

Presentaciones: sentimientos de inconformidad, rabia, ira, celos, impotencia, culpa, depresión a partir de autoproclamarse responsables del fracaso del embarazo deseado. Puede dar lugar a procesos de duelo prolongados.

## Puerperio

El período de mayor riesgo de psicopatología en la vida de la mujer.

50-75 %: disforia posparto o *maternity blues*, insomnio, cansancio, ánimo descendido, llanto, generalmente al tercer día, en relación a cambios hormonales concomitantes, dura horas-días, leve y autolimitado.

10-15 %: depresión posparto, la mayoría ocurren durante el primer mes de puerperio, cursa con síntomas de un episodio depresivo: ánimo triste, anhedonia, falta de energía, sentimientos de culpa, obsesiones, llanto, ideas suicidas. Debe tratarse debido a la afectación en el vínculo madre-hijo que el cuadro provoca, así como el desarrollo infantil posterior. Según la intensidad del cuadro se utilizarán: psicofármacos, hospitalización, terapia electroconvulsiva, luminoterapia.

0,1-0,2 %: psicosis posparto, inquietud, irritabilidad, ánimo depresivo o exaltado, delirios y alucinaciones con trastorno de la conciencia. Es una emergencia psiquiátrica, mayormente dentro de las dos primeras semanas

del puerperio, se cree que se trataría de una psicosis afectiva con predisposición genética. Habitualmente, requiere la internación debido al riesgo para terceros que implica.

## **Menopausia y climaterio**

En la menopausia natural no aumenta la frecuencia de episodios depresivos significativamente, pero sí ocurren en la perimenopausia síntomas depresivos aislados. En la menopausia quirúrgica sí se ha evidenciado aparición de episodios depresivos.

Depresión en climaterio: «melancolía involutiva», un tipo de depresión agitada, con hipocondria y delirios nihilistas o de ruina e ideas suicidas en mujeres posmenopáusicas.

Considerar que el estereotipo de la cultura occidental es la mujer delgada y joven, siendo aquella envejecida un estereotipo negativo.

El diagnóstico diferencial es con los sofocos, síntomas típicos del climaterio asociado a inestabilidad emocional, trastornos del sueño y apetito e irritabilidad.

Tratamiento: ejercicio, dieta sana, no fumar (por la vinculación de este hábito con un aceleramiento de la menopausia), antidepresivos y psicoterapia.

## Algunas características de los trastornos mentales de la mujer adulta

### Depresión unipolar y bipolar

El trastorno depresivo mayor afecta al 10-25 % de las mujeres y se perfila como la segunda causa de discapacidad en el mundo según la OMS.

Triada depresiva: tristeza + ausencia de placer + falta de energía

Mayor frecuencia de trastorno bipolar tipo II (depresión + hipomanía = exaltación leve del ánimo con aumento de la vitalidad y de la actividad), comorbilidad con trastornos de ansiedad y de alimentación, ciclos rápidos, estados mixtos y fases depresivas.

### Trastornos de ansiedad

El síndrome ansioso se caracteriza por expectación aprensiva que puede llegar al pánico acompañada por síntomas somáticos.

Síntomas psicológicos (apremio, preocupación, indecisión, fatiga psíquica, intranquilidad, irritabilidad) + síntomas físicos (tensión motora, hiperactividad autonómica y estado de alerta).

La edad de comienzo se sitúa entre los 20 y los 40 años. En la mujer prevalecen todos los trastornos de esta serie: trastorno de ansiedad generalizada, agorafobia, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastornos fóbicos.

*Síntomas somáticos y trastornos relacionados*

Relación mujer/hombre 2,5:1

Trastorno de síntomas somáticos: 1) Presencia de tres o más síntomas vagos, mal definidos, en distintos aparatos; 2) Los síntomas se expresan con una preocupación excesiva y desproporcionada.

Trastorno de conversión: déficit motor o sensorial no orgánico pero no intencional. Son las pseudoparálisis y las pseudocrisis convulsivas.

Dismorfia corporal: preocupación excesiva por la presencia de un defecto real o imaginado. Motivo común de múltiples intervenciones quirúrgicas estéticas.

### **Patologías funcionales**

- Síndromes dolorosos: cefaleas, contracturas musculares, algias pelvianas, dolores articulares, dolor abdominal crónico o recurrente, dolor torácico no cardiogénico
- Diarrea-constipación, dispepsia funcional
- Fibromialgia
- Fatiga crónica
- Prurito crónico
- Dermatitis
- Síndrome vesico-ureteral y vejiga irritable
- Mareos
- Tos crónica
- Síndrome premenstrual

### **Adicciones**

Casi no hay diferencias en los patrones de consumo de alcohol entre varones y mujeres, tal como se observaba en el pasado. No obstante, el consumo episódico excesivo sigue siendo inferior respecto al hombre. Es

frecuente el antecedente de maltrato físico, emocional o sexual en los casos de mujeres con problemas relacionados con el alcohol.

- Asocia gran estigma («mala madre»)
- Tiene menor aceptación social
- Menor solicitud de atención por parte de especialistas
- Peores consecuencias sociales, laborales y psicológicas

### **Exposición a estresores**

Durante las etapas vitales: menarca, cambios físicos, embarazo, puerperio, menopausia, envejecimiento.

Propios de cambios vitales: viudez, nido vacío, divorcio, cumplir años.

De rol: profesional, control doméstico.

Por dependencia: asistencia a padres, a hijos discapacitados.

### **Esquizofrenia**

El comienzo es más tardío, el curso menos grave, generalmente las internaciones son menos frecuentes. El uso concomitante de estrógenos en la fase aguda puede ser una alternativa si bien su práctica no es habitual.

### **Trastorno límite de la personalidad**

Disturbio grave de la personalidad. El 75 % de los casos son mujeres.

Comienzo en la adolescencia. Sin deterioro terminal.

Se proclama clásicamente que «sufren y hacen sufrir».

Ante el estrés pueden desarrollar episodios psicóticos transitorios, impulsividad, abuso de sustancias, labilidad emocional, crisis de bulimia, etc.

Toleran mal la soledad, las relaciones íntimas son tormentosas pudiendo ser extremadamente perversos como dependientes.

Tratamientos prolongados donde el éxito deviene de mantenerse en forma empática junto al paciente, más que de realizar interpretaciones reconstructivas o genéticas del malestar.

## ¿Qué protege la salud mental?

Habilidades: autonomía, manejo de problemas, capacidad para enfrentar el estrés o la adversidad, empoderamiento, adaptabilidad, personalidad, confianza, seguridad.

Red de apoyo: participación, responsabilidad, integración, lazos, servicios sociales, relaciones interpersonales positivas, red social comunitaria.

## Conclusiones

En todas las sociedades existen desigualdades entre mujeres y hombres y eso influye en el proceso de salud y enfermedad.

A la mujer se la ha educado para que reprima los afectos hostiles, con la consiguiente aparición de patologías relacionadas con la inhibición y hostilidad volcadas contra sí mismas.

Por el contrario, el hombre ha sido estimulado para dar muestras de fortaleza y dominación social, por lo cual muestra una mayor tendencia a las transgresiones, a las actuaciones disruptivas y a imponer su voluntad.

El actual cambio de paradigma que fomenta la participación social de la mujer y la ubica en un rol central y activo propicia una nueva organización de las relaciones humanas y una configuración diferente de los actores sociales en las generaciones venideras con nuevas presentaciones clínicas, nuevos abordajes terapéuticos y una intrigante psicopatología de la mujer.

## Bibliografía

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM V*. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2013.

BANCO MUNDIAL. <<https://www.bancomundial.org/es/home>>

CAPPONI R. *Psicopatología y Semiología Psiquiátrica*. 2ª edición. Santiago de Chile: Ed. Universitaria; 1992.

CARVAJAL C, FLORENZANO R, WEIL K. *Psiquiatría*. 2ª edición. Buenos Aires: Mediterráneo; 2000.

CHINCHILLA A. *Manual de Urgencias Psiquiátricas*. 2ª edición. Barcelona: Ed. Elsevier Masson; 2011.

MARCHANT N, MONCHABLON ESPINOZA A. *Tratado de Psiquiatría*. 1ª edición Buenos Aires: Grupo Guía; 2005.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). <<https://www.who.int/es>>





# Salud bucodental de la mujer

**LILIANA GRACIELA REYES**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

El componente bucodental de la salud es un indicador socioeconómico y de la conducta que debe ser analizado al estudiar sus inequidades. A nivel mundial, la mayor carga de enfermedad bucodental se encuentra en las poblaciones pobres. La caries dental es un problema grave de salud pública. Debe enfatizarse la importancia y el significado de la prevención en las políticas públicas odontológicas, dada la respuesta que la patología bucodental tiene a través de los ciclos vitales de la mujer y su repercusión en la salud global. El sentido bidireccional tiene su expresión entre patologías orales y no orales, manifestando una creciente prevalencia e incrementando la morbilidad de las mujeres a nivel mundial.

## Palabras clave

Salud bucodental; gingivitis; caries; enfermedad periodontal; desigualdades; prevención.

## Introducción

Un indicador relevante de salud de la mujer es su estado bucodental.

Las enfermedades orales comparten factores de riesgo con otras patologías no orales, constituyendo problemas de salud prevalentes.

La salud bucodental es un factor que influye de manera drástica en la calidad de vida del individuo. Una mala salud oral se vincula en gran medida con bajos índices socioeconómicos.

Así, impactan en la salud de las personas y, en el caso particular de las mujeres, son expresión frecuente de trastornos relacionados con su status hormonal...

La comunicación, la masticación, la vida de relación y hasta la actividad laboral se ven afectadas por esta patología.

La limitación que genera se traduce en disminución de la capacidad funcional de la boca. Debe enfatizarse que el proceso digestivo comienza en ella.

La calidad de vida relacionada con la salud oral (CVRSO) se define como «el bienestar físico, psicológico y social en relación con el estado de la dentición, así como de tejidos duros y blandos de la cavidad bucal».

Constituye un importante indicador de impacto sanitario de enfermedad y de eficacia de un tratamiento.

## Epidemiología

Las enfermedades bucodentales comparten factores de riesgo con otras importantes enfermedades transmisibles y no transmisibles. Se estima que afectan a casi 3.500 millones de personas en el mundo.

Según el estudio sobre la carga mundial de morbilidad 2017 (Global Burden of Disease Study, 2017), la caries dental sin tratar en dientes permanentes es el trastorno de salud oral más frecuente. Asimismo la caries en los dientes temporarios debe ser igualmente tratada para no afectar la integridad del futuro diente permanente.

La periodontitis avanzada, que puede provocar pérdida de dientes, resulta prevalente dado que afecta a casi el 10 % de la población mundial

El cáncer oral (labio o boca) es uno de los tres cánceres de mayor incidencia en algunos países de Asia y el Pacífico.

El tratamiento de las afecciones odontológicas es oneroso (dependiendo de la complejidad del caso a tratar) y por lo general no forma parte de la mayoría de las coberturas médico sociales.

En Argentina, el Programa Médico Obligatorio (PMO) incluye odontología general, endodoncia, prevención, odontopediatría, periodoncia, radiología y cirugía.

Una gran parte de países de ingresos bajos y medianos tienen poco desarrollados los servicios de prevención y tratamiento de los trastornos de salud bucodental.

Estos son prevenibles en gran medida y pueden tratarse con éxito en sus etapas iniciales, lo que ha sido demostrado en la mayoría de los casos.

## Patología bucodental de la mujer

Durante sus distintos ciclos vitales, la mujer experimenta modificaciones en la estructura oral bajo la incidencia de estrógenos y progesterona.

La pubertad, los ciclos menstruales, el uso de anticonceptivos orales, el embarazo y la menopausia condicionan los niveles de las hormonas

sexuales femeninas. Estas variaciones hormonales afectan a la irrigación del tejido gingival y a la respuesta del organismo frente a las toxinas que provienen del biofilm oral, favoreciendo la aparición de enfermedades gingivales y periodontales. El ecosistema favorece esta situación.

Asimismo la ausencia de un buen cepillado, el consumo de hidratos de carbono, la dieta desequilibrada y factores socioeconómicos favorecen el cuadro.

Principales efectos de las fluctuaciones hormonales sobre la salud bucodental en las distintas etapas de la vida de la mujer: las investigaciones revelan que las mujeres son más disciplinadas cuidando su boca (se cepillan los dientes casi el doble de veces que los varones), pero los cambios hormonales femeninos suelen afectar a la salud bucodental.

Las mujeres tienen mayor prevalencia de patología periodontal. El incremento de las hormonas femeninas hace que las encías sean más vulnerables a la acción de la placa bacteriana.

Durante los ciclos vitales las encías se muestran más susceptibles a la inflamación y, por lo tanto, se eleva el riesgo de sufrir enfermedades bucales. A las evidencias ya existentes sobre el impacto negativo de la enfermedad periodontal sobre la salud, se une ahora un nuevo estudio en el que se muestra que las mujeres con una mala salud bucodental conforman un grupo de riesgo para lograr su planteo de fertilidad (Helsinki University). Asimismo, cuando logran su embarazo conllevan mayor riesgo de parto de pretérmino.

Debe destacarse que los microorganismos que componen el microbioma humano son comunidades organizadas estructural y funcionalmente que

se adhieren a las superficies formando biopelículas. Contribuyen a funciones metabólicas e inmunológicas claves para el ser humano.

El complejo equilibrio entre las especies residentes en la cavidad bucal es responsable de mantener un estado saludable (simbiosis) o de asociarse a enfermedad (disbiosis). Un microbioma disbiótico, aquel en cuya microbiota se alteran las proporciones relativas de especies o taxones, puede subyacer a alteraciones como la gingivitis y la periodontitis. La secuenciación de nueva generación y, en concreto el estudio del ARNr 16S, abre un inmenso campo que permitirá la traslación clínica de los hallazgos génicos a la práctica odontológica.

La investigación desarrollada por **MIRA** revisó los datos científicos publicados sobre el vínculo entre el microbioma humano y la odontología desde un punto de vista etiológico, diagnóstico y terapéutico.

## **Pubertad**

Las modificaciones hormonales y sus mecanismos de acción en la pubertad conllevan a las adolescentes a cuadros de gingivitis. Sin duda existe frecuentemente un terreno predisponente. La acción de estrógenos y progestágenos se expresa con aumento de vascularización de encías y modifican la respuesta del tejido gingival ante la presencia del biofilm.

De esa forma, ante un proceso inflamatorio, la encía sangra con el cepillado o con la masticación de elementos duros.

En oportunidades progresa y altera los tejidos de sostén del diente, constituyendo la enfermedad periodontal. Es factor fundamental la presencia de placa bacteriana.

## Edad fértil

### Ciclo menstrual

Las variaciones de los niveles de las hormonas sexuales que ocurren durante el ciclo menstrual de la mujer también alteran la salud bucodental, produciendo enrojecimiento, inflamación y sangrado de las encías, inflamación de las glándulas salivales y desarrollo de aftas bucales durante la ovulación y la fase premenstrual.

En este caso, las hormonas sexuales tendrían un efecto potenciador de una inflamación gingival preexistente, de modo que la gingivitis asociada al ciclo menstrual no ocurre en mujeres con una buena salud gingival, sino solamente en aquellas que tienen inflamación preexistente causada por la placa bacteriana. Ésta debe ser removida con cepillado diario para evitar la enfermedad.

### Usuarias de anticonceptivos orales

La mayoría de los anticonceptivos orales actuales están compuestos por un estrógeno y un progestágeno. Se expresó que la acción hormonal incrementa el flujo sanguíneo al tejido gingival y genera mayor predisposición de la encía a la inflamación. Asimismo los anticonceptivos orales favorecen el desarrollo de microorganismos responsables de la gingivitis y la periodontitis, como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y distintas especies del género *Candida*.

A partir del incremento de estos microorganismos en la placa, las usuarias de anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad periodontal y, por ello, es fundamental que adopten medidas estrictas para mantener una correcta higiene bucodental y así prevenir o reducir la intensidad de esta patología.

La placa bacteriana es la causante de la inflamación y es accesible, corregible y controlable.

Si bien no es visible a simple vista existen métodos colorimétricos para evidenciarla, tanto de uso profesional como del paciente.

### **Embarazo**

Las modificaciones de la salud bucodental durante el embarazo y su repercusión son tratados en un capítulo del Eje Obstetricia.

### **Climaterio y menopausia**

El hipoestrogenismo del climaterio, esencialmente en la menopausia y postmenopausia, impacta notablemente en la salud bucal de las mujeres. Los niveles circulantes de estrógenos ejercen influencia en la densidad de hueso alveolar en la mujer posmenopáusica.

Durante la menopausia disminuyen los niveles de hormonas sexuales y la función de los ovarios. La deficiencia hormonal provoca descamación del epitelio gingival.

Con frecuencia, las mujeres posmenopáusicas refieren molestias orales, sensación de boca ardiente, xerostomía, mal sabor en la boca (disgeusia) y halitosis.

Pero a la largo de sus vidas las mujeres pueden padecer patologías vinculadas a infecciones, procesos oncológicos y metabólicos.

### **VIH/SIDA y salud oral**

La cavidad bucal desempeñó una función clave en la epidemia VIH/SIDA. Aproximadamente hay alrededor de cuarenta manifestaciones orales

variables de la enfermedad que se han informado desde el comienzo de la epidemia de SIDA.

Generalmente la cavidad bucal es el primer sitio que refleja la infección por el VIH. Las manifestaciones bucales más frecuentes por la infección por el VIH y el SIDA son: candidiasis bucal, leucoplasia pilosa, gingivitis y periodontitis por VIH, GUNA, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin.

Muchas de estas patologías bucales tienen un gran valor predictivo de la infección por el VIH y en los pacientes seropositivos preceden el desarrollo del SIDA.

### **HPV y salud bucal**

Los genotipos de alto riesgo y bajo riesgo se transmiten por contacto sexual y se han detectado en células exfoliadas de la cavidad bucal. De los genotipos HPV el HPV-16 es el más frecuente de los genotipos de alto riesgo en la cavidad bucal.

Por otra parte, los subtipos 26, 53 y 66 implican riesgo de carcinogénesis. La prevalencia de HPV en los tumores de cabeza y cuello (1-10 %), así como en las lesiones hiperplásicas y displásicas de la mucosa bucal tienen variabilidad en sus porcentajes, según las poblaciones evaluadas.

### **Diabetes**

Las mujeres diabéticas cursan con mayor incidencia de gingivitis, lo que implica pronóstico desfavorable para ellas. El 90 % de las pacientes con diabetes son propensas a sufrir enfermedad periodontal. Existe una relación «bidireccional» entre la salud oral y la diabetes. Se produce aumento de la inflamación, destrucción tisular y disminución de la



reparación tisular. Todo esto contribuye a que la periodontitis sea una complicación de la diabetes.

Por otro lado, se cree que la influencia en el control de la glucemia de la periodontitis severa resulte de la respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales. Las citoquinas presentes en la enfermedad periodontal (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6 e interleuquina 1) antagonizarían a la insulina. Estos mediadores a través de la microcirculación del periodonto accederían a la circulación general y afectarían órganos y tejidos a distancia.

### **Trastornos de la conducta alimentaria**

Los trastornos de conducta alimentaria (TCA) son alteraciones graves dentro de la ingesta alimentaria que tienen consecuencias físicas y psíquicas, entre las que está la mortalidad como la más grave.

Las alteraciones de la salud bucodental más prevalentes en estas pacientes se expresan como: enfermedad periodontal, lesiones de tejidos blandos y erosiones en piezas dentarias y mucosa oral y en orofaringe y caries. Los índices de placa en pacientes con TCA son mayores para pacientes con bulimia nerviosa que para pacientes con anorexia nerviosa.

Se la relaciona probablemente con los estados de salud mental expresados en ceplillados compulsivos.

La patología gingival más frecuente es la gingivitis. Prevalece mayormente en pacientes con bulimia nerviosa que en quienes padecen anorexia nerviosa.

## Desigualdades en salud bucal

Las desigualdades en salud bucal siguen siendo, en el marco de lo social, similares a la de la salud general.

El componente bucal de la salud es un indicador socioeconómico y de la conducta que debe ser analizado al estudiar las inequidades en salud.

A nivel mundial, la mayor carga de enfermedad bucodental se encuentra en las poblaciones pobres. La caries dental es un problema grave de salud pública.

Su incidencia en la salud comunitaria se expresa como padecimiento de dolor, deterioro de la función y reducción de la calidad de vida.

## OPS y odontología

La misión del Programa de Salud Oral de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es fortalecer los servicios de salud oral entre los países miembros, especialmente para las poblaciones más vulnerables.

La carga de morbilidad por enfermedades bucodentales y otras enfermedades no transmisibles puede reducirse mediante intervenciones de salud pública dirigidas a los factores de riesgo más comunes.

Entre esas intervenciones cabe citar:

- El fomento de una dieta equilibrada baja en azúcares libres y que incluya muchas frutas y hortalizas, y en la que la bebida principal sea el agua.
- La interrupción del consumo de tabaco en todas sus formas.
- La reducción del consumo de alcohol y el fomento del uso de equipo de protección para la práctica de deportes y los

desplazamientos en bicicletas y motocicletas (para reducir el riesgo de traumatismos faciales).

- La exposición suficiente al flúor es un factor esencial en la prevención de la caries. Se puede obtener un nivel óptimo de flúor a través de diversas fuentes, entre ellas el agua potable, la sal, la leche y dentífricos fluorados.

Debería alentarse el cepillado con dentífrico fluorado (de 1.000 a 1.500 ppm) dos veces al día. Nada reemplaza a un buen cepillado, desde la niñez y permanentemente, siempre en personas con piezas dentales.

## Acceso a servicios de salud bucodental

La distribución desigual de los profesionales de la salud bucodental y la falta de centros de salud adecuados en la mayoría de los países implican que el acceso a los servicios de atención primaria de salud bucodental es frecuentemente bajo.

Se estima que para adultos que requieren de servicios de salud bucodental, el acceso varía entre el 35 % en los países de ingresos bajos, el 60 % en los países de ingresos medianos bajos, el 75 % en los países de ingresos medianos altos y el 82 % en los países de ingresos altos.

## Propuestas de la OMS

Ocho años después de que la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre las Enfermedades No Transmisibles reconociera que las enfermedades bucodentales constituyen una importante carga de morbilidad para muchos países, 2019 fue testigo de la inclusión de la salud

bucodental en la declaración política sobre la cobertura sanitaria universal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido estrategias esenciales para mejorar la salud bucodental, centrándose en las poblaciones marginadas y de ingresos bajos, con más limitaciones para acceder a la atención odontológica.

Los parámetros son:

- Fortalecer la prevención costo/eficaz para el conjunto de la población mediante la Atención Primaria de Salud (APS) centrada en el paciente.
- Controlar el consumo de tabaco y promover los dentífricos fluorados y otros medios de administración de flúor.

## Situación en Argentina

En Argentina los datos sobre prevalencia son pocos, pero no difieren de los demás países de la región. La realidad de la salud bucal argentina de las últimas décadas demuestra que los altos indicadores de enfermedades bucales necesariamente implica el compromiso de profesionales y autoridades a efectos de optimizar mejores índices.

La Dirección Nacional de Salud Bucodental (DINASAB) del Ministerio de Salud de la Nación implementa a nivel nacional los siguientes programas:

- **Programa Nacional de Cáncer Bucal.** Su objetivo principal es disminuir la morbimortalidad por cáncer bucal en todo el territorio argentino.
- **Programa Nacional de Rehabilitación Bucodental.** Su objetivo principal es desarrollar un sistema de atención con acceso

universal de poblaciones desdentados a la asistencia oportuna e integral.

- **Programa de Prevención y Asistencia Primaria Bucodental.** El objetivo general es contribuir a la igualdad de oportunidades previniendo y resolviendo problemas de salud, de modo de mejorar la inserción de la población en desventaja social, económica, psicológica y biológica.

## Recomendaciones finales

La salud bucodental y la salud general son bidireccionales. Resulta necesario fortalecer el primer nivel de atención para alcanzar la salud universal, enfatizando en el cuidado de la salud bucodental de las mujeres.

Un modelo con capacidad resolutoria, con equipos de salud transdisciplinarios, y con la participación activa de referentes de otros sectores.

Desarrollar e implementar un sistema de monitoreo y evaluación de las políticas en el componente bucal de la salud

El sistema de salud debería enfatizar acciones de prevención.

La formación de profesionales está más orientada a la reparación que a la prevención.

Por lo expresado:

- Una mala salud bucal daña la calidad de vida de las personas.
- Clínicamente la existencia de por lo menos diez dientes naturales en cada arcada se relaciona a calidad de vida positiva.

- La pérdida dentaria mayor conlleva a una percepción negativa expresada en trastornos masticatorios y alteraciones en su expresión a través de la sonrisa.
- Se generan así disfunción y disconfort como expresión evidente en estos casos.

## Bibliografía

- ASAMBLEA GENERAL DE LAS NACIONES UNIDAS. Declaración política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. Resolución A/66/L1; 2011.
- CAMPBELL K. Cómo el estudio del microbioma oral puede revolucionar el dogma de la odontología. *Gaceta Dental*. 2021. <<https://gacetadental.com/2021/11/como-el-estudio-del-microbioma-oral-puede-revolucionar-el-dogma-de-la-odontologia-28344/>>
- CLEVELAND CLINIC. Hormones and Oral Health. 2019. <<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/11192-hormones-and-oral-health>>
- GROVER CM, MORE VP, SINGH N, GROVER S. Crosstalk between hormones and oral health in the mid-life of women: A comprehensive review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014;4(Suppl 1):S5-10. <<https://doi.org/10.4103/2231-0762.144559>>
- LEÓN MANTERO D, MOYA RIVERA P, VIDAL GAMBOA C. Intervención en salud oral para modificar la calidad de vida en mujeres vulnerables. *Rev Cubana Salud Pública*. 2020;45(3). <<https://scielosp.org/article/rcsp/2019.v45n3/e1628/es/>>
- MIRA OTAL FJ, VIVANCOS CUADRAS F. El microbioma oral como paradigma en la investigación odontológica. *Gaceta Dental*. 2021;338:28-38. <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8047956>>
- MISRACHI C, ESPINOZA I. Utilidad de las Mediciones de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud. *Rev Dent Chile*. 2005;96(2):28-35. <<https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/123542>>

OPS-OMS. La Salud Bucodental: Repercusión del VIH/SIDA en la práctica odontológica. USA; 1995.

PERES MA, MACPHERSON LMD, WEYANT RJ, DALY B, VENTURELLI R, MATHUR MR, LISTL S, KELLER CELESTE R, GUARNIZO-HERREÑO CC, KEARNS C, BENZIAN H, ALLISON P, WATT RG. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31146-8)>

PISTOCHINI A. Estado del componente bucal de la salud en la República Argentina. Informe pre pandemia. *Odontol Sanmarquina*. 2020;23(4):487-492. <<https://doi.org/10.15381/os.v23i4.19107>>

ROMERO BENVENUTO MR. Salud bucal y diabetes. Un abordaje bidireccional. *Tendencias en Medicina*. 2013;VIII(8).119-122. <[https://issuu.com/farmanuario/docs/tendencias\\_py\\_08/121](https://issuu.com/farmanuario/docs/tendencias_py_08/121)>

VAN STRYDONCK DC, TIMMERMAN MF, VAN DER VELDEN U, VAN DER WEIJDEN GA. Plaque inhibition of two commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):305-309. <<https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2005.00681.x>>

WHO, January 2005.



# Mujer y discapacidad

**MARÍA VERÓNICA TABOADA**

**ROMINA MORENO**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La mujer frente a la discapacidad forma parte de una realidad donde, entre otros factores, el género es uno de los que sobresalen negativamente. En un escenario donde la desigualdad y la inequidad siguen ejerciendo un efecto negativo en la mujer, se suma la carencia de Programas de Atención Primaria de la Salud, esencialmente en los servicios de Salud Sexual y Reproductiva. Las barreras enumeradas, junto a la inaccesibilidad dada por múltiples factores que constituyen una limitante, hacen que las políticas de salud deban ser necesariamente replanteadas.

## Palabras clave

Discapacidad; género; rehabilitación; accesibilidad.

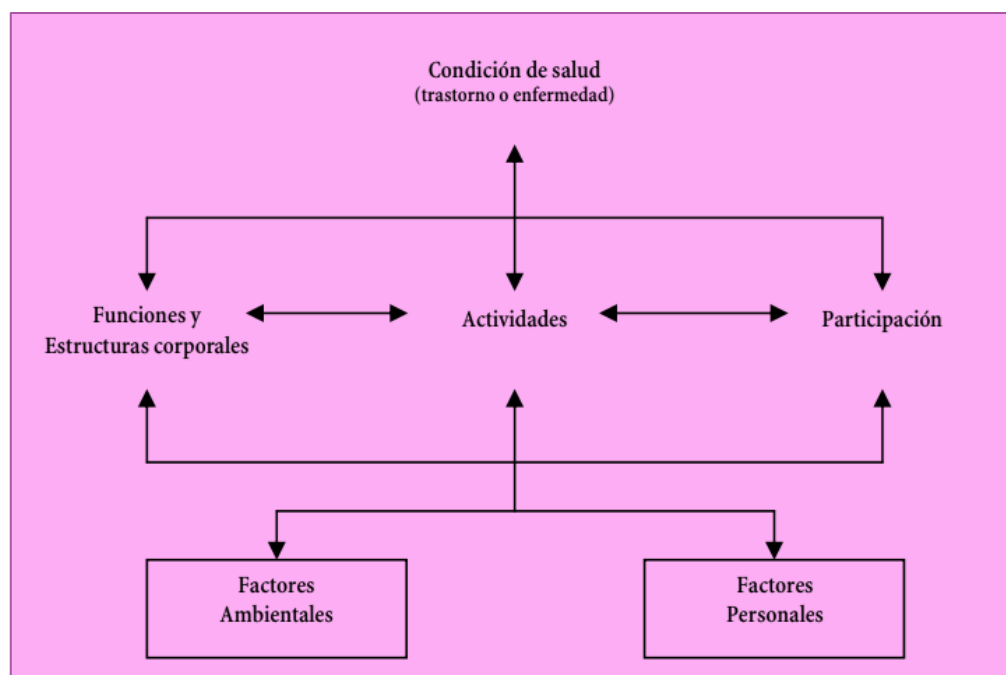


## Introducción

La discapacidad se plantea como la restricción a la capacidad funcional de una persona.

Según la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF), de la Discapacidad y de la Salud, *discapacidad* es toda limitación en la actividad personal y toda restricción en la participación social, originada en la interacción entre una persona con una condición de salud que le genera deficiencia, y factores contextuales (personales o ambientales).

Es decir, que es parte de un modelo biopsicosocial, que establece que la discapacidad no está en la persona.



Por ende, se desprende que es una problemática multidimensional, compleja y dinámica.

Es parte de la condición humana.

Está ligada al desarrollo, a la pobreza y a la desigualdad, con los cuales se retroalimenta mutuamente.

Es diversa, puede ser congénita o adquirida.

Está vinculada estrechamente a los derechos humanos.

La Convención sobre Derechos de las Personas con Discapacidad, en el art. 25, establece el «derecho a gozar del más alto nivel posible de salud sin discriminación».

Es un problema de salud pública.

## Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente un 15 % de la población mundial padece alguna forma de discapacidad.

Las tasas están en aumento, debido al envejecimiento de las poblaciones, al incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles y a los accidentes, principales causas de discapacidad.

Tienen mayor prevalencia los grupos vulnerables:

- Mujeres
- Situación de pobreza
- Adultos mayores

En Argentina, según el estudio nacional sobre el perfil de las personas con discapacidad realizado en el año 2018, la prevalencia de la población mayor de 6 años con algún tipo de dificultad es del 10,2 %, siendo la distribución según sexo en ese rango etario del 9,5 % varones y 10,8 % de mujeres.

## La mujer frente a la discapacidad

La mujer con discapacidad (niña/adulta) sufre una combinación de desventajas que se vinculan al género y a la discapacidad.

Enfrenta barreras en el acceso a la educación, a la salud y al trabajo, lo que condiciona limitaciones y desigualdad para ejercer y gozar plenamente de todos sus derechos.

Padece inequidades en las oportunidades laborales, en la remuneración y en el liderazgo. También se advierten limitaciones en uso de tecnología.

En cuanto al acceso a la salud, la mujer con discapacidad no es incorporada en los Programas de Salud Pública, por ejemplo de atención primaria de la salud, en los servicios de salud sexual y reproductiva (recibiendo poca o nula información sobre derechos sexuales y reproductivos), en la atención odontológica y en los servicios de salud mental.

Se topa con múltiples barreras para acceder a los servicios de salud, debido a los costos, distancias, transporte, obstáculos físicos, falta de formación adecuada por parte del personal de salud respecto al manejo en general del paciente con discapacidad.

Resulta excluida y sufre violencia: física, psicológica, laboral, económica, sexual, obstétrica, mediática, por ejemplo a través de estereotipos que las ubican como asexuadas, incapaces y eternas niñas.

La mujer es sometida a prejuicios en relación al ejercicio de la maternidad y en ocasiones, se la aleja de sus hijos e hijas.

Sufre negación a su autonomía como, por ejemplo, la indicación involuntaria de esterilización forzosa sin su consentimiento o la internación en instituciones.

## Recomendaciones

Por todo lo anterior, surge la necesidad de implementar programas de políticas públicas tendientes a promover la prevención como objetivo primario y de esa manera acompañar a las mujeres con discapacidad para un ejercicio pleno de sus derechos y una vida libre de violencia, y a las madres de personas con discapacidad, que son cuidadoras, para que en la tarea no quede trunco su propio proyecto de vida.

Se propone también, como pilar fundamental, la implementación de medidas tendientes a educar y formar al personal de salud en temas de discapacidad.

## Conclusiones

- Lo que discapacita no es el cuerpo sino la sociedad.
- Las tasas de discapacidad están aumentando en el mundo.
- Las mujeres son uno de los grupos vulnerables para padecer discapacidad.
- Las mujeres con discapacidad tienen las mismas necesidades de salud que la población general.
- Es necesaria la implementación de políticas públicas tendientes a acompañar a las mujeres que se enfrentan a la discapacidad, para fomentar su participación social: salud y rehabilitación, educación y empleo.

## Bibliografía

- AGENCIA NACIONAL DE DISCAPACIDAD (ANDIS). Guía de derechos sexuales y reproductivos de las personas con discapacidad. <<https://www.argentina.gob.ar/andis/guia-de-derechos-sexuales-y-reproductivos>>
- AGENCIA NACIONAL DE DISCAPACIDAD (ANDIS). Ministerio de Hacienda. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Estudio Nacional sobre el Perfil de las Personas con Discapacidad. Resultados definitivos 2018. <[https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/estudio\\_discapacidad\\_12\\_18.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/estudio_discapacidad_12_18.pdf)>
- AGENCIA NACIONAL DE DISCAPACIDAD (ANDIS). Programa Mujeres, Género, Discapacidad y Cuidado. <<https://www.argentina.gob.ar/andis/programa-mujeres-genero-discapacidad-y-cuidado>>
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD & BANCO MUNDIAL. Informe mundial sobre la discapacidad 2011. Organización Mundial de la Salud. <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75356>>
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). Clasificación internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y la Salud (CIF). 2001. <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445\\_spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445_spa.pdf)>
- REPÚBLICA ARGENTINA. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad, Ley 26.378. 2008. <[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/texto\\_completo\\_convencion\\_sobre\\_los\\_derechos\\_de\\_las\\_personas\\_con\\_discapacidad\\_-\\_ley\\_26378.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/texto_completo_convencion_sobre_los_derechos_de_las_personas_con_discapacidad_-_ley_26378.pdf)>



# Ginecología y diversidad sexual

**CLAUDIA CAPANDEGUI**

SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL «DR. RICARDO GUTIÉRREZ» (LA PLATA)

## Resumen

Los profesionales de la ginecología presuponemos la heteronormatividad y olvidamos que las personas que acuden a la consulta ginecológica pueden no responder a ese modelo. Desde hace unos años, este antiguo preconcepto está cambiando y en la actualidad debemos incorporar conceptos como identidad de género y orientación sexual, diversidad sexual y corporal. Es así que en la consulta profesional los ginecólogos/as debemos incluir a mujeres homosexuales, mujeres bisexuales, mujeres fluidas, mujeres trans y varones trans.

## Palabras clave

Identidad de género; persona trans; orientación sexual; consulta ginecológica; diversidad sexual; diversidad corporal.

## Introducción

La palabra *ginecología* proviene del griego «*gynaikós*», que significa mujer y «*logía*», tratado, estudio. Es así que la ginecología se interpreta como «el estudio o tratado de la mujer». También podemos interpretar el término desde el punto de vista estrictamente médico, como «la rama de la medicina que trata de las enfermedades y los cuidados médicos del sistema reproductor y mamario femenino».<sup>(1)</sup>

Desde la Grecia antigua (siglo V-VI a. C.) de Hipócrates, existen escritos médicos sobre la mujer. Un renombrado médico griego, Diocles de Caristo (siglo IV a. C.), publicó una obra sobre ginecología. Sorano de Éfeso (siglo I-II d. C.) escribió un tratado sobre la mujer, abarcando temas sobre anatomía, embarazo, parto, puerperio. Galeno (130-200 d. C.) dedica escritos a cuestiones ginecológicas.

Durante el periodo medieval (siglo V-XV d. C.) se publicaron escritos dedicados a los padecimientos propios de la mujer. En el siglo XVI apareció un tratado que reunía obras ginecológicas conocidas hasta la fecha. Hasta que en 1730 se publica la obra *Gynaecologia*.<sup>(2)</sup>

Muchas veces los profesionales de la ginecología caemos en la presunción de la heteronormatividad (mujer, con genitales femeninos, cuya orientación sexual se dirige a los hombres) y olvidamos que las personas que acuden a la consulta ginecológica pueden no responder a ese modelo. Desde hace unos años, esta antigua visión está cambiando y en la actualidad debemos incorporar conceptos como *identidad de género y orientación sexual, diversidad sexual y corporal*. Es así que en la consulta profesional los ginecólogos/as debemos incluir a mujeres homosexuales, mujeres bisexuales, mujeres fluidas, mujeres trans, varones trans.<sup>(3)</sup>

Pero, ¿la formación profesional en Ginecología nos prepara para atender a todas las personas? ¿O sólo a aquellas que responden a determinados modelos? En Argentina existe un marco legal que garantiza los derechos sexuales y reproductivos de todas las personas. Es nuestra responsabilidad como agentes de salud reflexionar en relación de nuestros prejuicios, capacitarnos, y garantizar los derechos de todas las personas que concurren a nuestra consulta médica.

## Sexualidad: definiciones conceptuales

La sexualidad es una función humana que se va formando desde el inicio de la vida intrauterina por la combinación de diversos factores. Tenemos los *factores biológicos*, como los genes, hormonas pre y posnatales, glándulas sexuales, genitales internos y externos; y los *factores culturales* (modelos, costumbres, estereotipos y normas) a través del medio familiar y social que enmarca la crianza y el desarrollo humano. La cultura regula y normativiza el sexo dando pautas de fidelidad, edad de consentimiento para el apareamiento, el significado cultural en tener o no hijos, etc.

La falta de formación profesional sobre el tema hace que muchas veces se confundan o malinterpreten algunos términos como por ejemplo sexo, género, identidad de género, orientación sexual, etc. A continuación, abordaremos algunos conceptos relacionados con la sexualidad humana.

### Sexualidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 publica un informe. Allí se establece que «la sexualidad es un aspecto central del ser humano a lo largo de la vida y abarca el sexo, las identidades y roles de



género, la orientación sexual, erotismo, placer, intimidad y reproducción. La sexualidad se experimenta y se expresa en pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, comportamientos, prácticas, roles y relaciones. Si bien la sexualidad puede incluir todas estas dimensiones, no todas son siempre experimentadas o expresadas. La sexualidad está influenciada por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, factores éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales» (OMS 2006 y 2010).<sup>(4)</sup>

## **Sexo**

Se refiere a las diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como varones o mujeres; son características con las que se nace. Estos dos conjuntos de características biológicas no son mutuamente excluyentes de modo absoluto, ya en algunos individuos existen gradientes en la forma en que se manifiestan en la práctica, pero son utilizados para establecer una diferenciación de los humanos dentro de un sistema binario.

Por lo general, se hace una distinción entre características sexuales primarias, es decir, los órganos reproductores de un individuo, y las características sexuales secundarias, es decir, otros rasgos físicos no genitales que diferencian a los machos de las hembras (el léxico aplicado para humanos es varones y mujeres).

## **Sexo asignado al nacimiento**

Por lo general, el sexo se asigna al nacer como varón o mujer, con base en la apariencia de los genitales externos. También se llama sexo natal. Cuando los genitales externos son ambiguos, otros componentes del sexo,

(genitales internos, sexo cromosómico y hormonal) pueden ser utilizados con el fin de asignar el sexo del recién nacido. Para la mayor parte de las personas, la identidad y expresión de género son coincidentes con su sexo asignado al nacer. Para las personas trans (transgéneros), la identidad o la expresión de género es diferente del sexo asignado al nacer.<sup>(5)</sup>

### **Intersexualidad o diferenciación sexual diferente (DSD)**

En ciertos contextos se les denomina también «Trastornos del desarrollo sexual» (TDS). Son condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. «Algunas personas objetan intensamente la etiqueta “trastorno” y consideran estas condiciones como una cuestión de diversidad, y prefieren denominarlas con los términos intersexo o intersexualidad».<sup>(5)</sup> Históricamente el fenómeno fue llamado *hermafroditismo*, pero se tiende a descartar este léxico. Modernamente se tiende a llamarlo «diferenciación sexual diferente» (DSD).<sup>(6)</sup>

### **Género**

Se refiere al universo sociocultural atribuido al ser masculino y al ser femenino y a las relaciones entre los géneros. En el rol intervienen las distintas maneras de pensar, sentir y actuar que cada cultura establece. Abarca aspectos como la forma de vestirnos, las actitudes que tenemos, la manera de relacionarnos con nosotros/as mismos y con las demás personas, la manera en la que expresamos nuestras emociones y sentimientos.<sup>(7)</sup>

## Identidad de género

La identidad de género se refiere a la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente profundamente, y que podría corresponderse o no con el sexo asignado al momento del nacimiento, incluyendo la vivencia personal del cuerpo (que podría involucrar la modificación de la apariencia o la función corporal a través de medios médicos, quirúrgicos o de otra índole, siempre que fuera libremente escogida), y otras expresiones de género, incluida la vestimenta, el modo de hablar y los modales.<sup>(8)</sup>

## Persona cis-género o cis

Se refiere a aquellas personas cuya identidad de género coincide con el sexo asignado al nacer en función de su genitalidad.

## Persona trans o transgénero

Se utiliza para describir a las personas cuya identidad o expresión de género no se corresponde con las normas y expectativas sociales tradicionalmente asociadas con su sexo asignado al nacer. La expresión de género no es esencial, sino meramente aparential. Hay personas trans que desean pasar por personas cisgénero para no ser censuradas socialmente. También se utiliza al término transgénero como un gran paraguas que abarca a un grupo diverso de personas que se sienten inclinadas a cruzar la línea del género. Incluye a las identidades travestis, transexuales, transgéneros, no binarias, de género fluido o sin género.<sup>(9)</sup>

## **Género fluido/No binario/Queer**

Son personas que no adscriben al binarismo de género, es decir, que no se identifican como hombres ni como mujeres.

## **Expresiones de género**

Son maneras en que una persona comunica su identidad de género a través de su apariencia física: vestimenta, estilos de cabello, uso de cosméticos, gestos, modos de hablar y patrones de comportamiento en interacción con los demás. Son primordialmente aparenciales y constituyen las modas (femeninas y masculinas), con su oposición: las modas contraculturales que suelen aparecer en los individuos desafiantes de las subculturas.

## **Rol de género**

Conjunto de normas sociales, comportamientos y expectativas preestablecidas relacionadas con las diferentes categorías de identidades sexuales y de género en una determinada cultura y período histórico. El comportamiento de una persona puede ser diferente al del rol de género tradicionalmente asociado con su sexo asignado al nacimiento o a su identidad de género, así como trascender por completo el sistema de roles de género culturalmente establecido.

## **Orientación sexual**

Es la atracción emocional, romántica y sexual que se siente hacia las personas del mismo sexo, del sexo contrario, o hacia ambos. En el primer caso la orientación es homosexual (gay-lesbiana), en el segundo caso la

orientación es heterosexual, y el tercer caso, la orientación es bisexual. Así como sin distinción de a qué tipo de personas se orienta el deseo (pansexualidad) o sin deseo hacia otras personas (asexual).<sup>(10)</sup> La identidad de género es independiente a la de orientación sexual. Las personas trans pueden identificarse como heterosexuales, gays, lesbianas, bisexuales, pansexuales, entre otras posibilidades.

### **Prácticas sexuales**

Prácticas de la sexualidad a través de las cuales se obtiene placer. Por ejemplo: sexo anal, sexo oral-genital, sexo oral-anal, penetración, tribadismo o frotación, etc. No dependen de la identidad de género ni de la orientación sexual.<sup>(10)</sup>

## **Consulta ginecológica desde la perspectiva de la diversidad sexual y corporal**

La formación de los profesionales de la salud en general y de los ginecólogos en particular, tanto en el pregrado como en el posgrado, no nos prepara para atender a todas las personas, sino que casi exclusivamente sólo a aquellas que responden a los determinados modelos impuestos.

El marco legal argentino garantiza los derechos sexuales y los derechos reproductivos de todas las personas.<sup>(3)</sup>

Es necesario abandonar la presunción de que la heterosexualidad es el patrón universal de las relaciones sexuales. En algunos casos, los profesionales de la salud no reconocen la posibilidad de otra orientación sexual ni hacen lugar a la identidad de género, esto lleva a negar o

invisibilizar identidades, prácticas y orientaciones sexuales de quienes consultan, poniendo en riesgo la salud de la persona. Algunas veces los derechos se vulneran por desconocimiento o por negación de las orientaciones sexuales y prácticas sexuales de los/as pacientes que no son incluidas en el saber de los profesionales. También debemos reflexionar acerca de la construcción de la identidad de género, que tampoco se corresponde siempre con los genitales con los que una persona nace.

Entonces, estamos hablando de la diversidad sexual y corporal.

En relación a la diversidad sexual y la consulta ginecológica: reflexionaremos que no todas las mujeres que consultan en ginecología son heterosexuales y hablaremos de la atención de las mujeres lesbianas y bisexuales.

Con respecto a la diversidad corporal, debemos plantearnos que no todos los cuerpos biológicos se corresponden con la identidad de género, entonces hablaremos de los varones trans.

## **Derechos sexuales y derechos reproductivos**

Como profesionales de salud y conociendo la importancia que tiene la sexualidad en todos los aspectos del ser humano, debemos contribuir en lograr un satisfactorio estado de salud sexual en las personas, mejorando su calidad de vida, jerarquizando el concepto de salud integral de la población. Para garantizar la salud sexual de las personas, es necesario reconocer y respetar los derechos sexuales universales.

En el año 2005 en la ciudad de Montreal, Canadá, se realizó el XVII Congreso Mundial de Sexología, donde se elaboró la Declaración de Montreal,<sup>(11)</sup> declaración de los derechos sexuales para el milenio. Este

documento fue reconocido y aprobado por todos los países miembros de la World Association for Sexual Health (WAS).

La Argentina, en los últimos años, ha sido pionera en diversas leyes que proveen de un amplio marco legal que garantiza derechos sexuales y derechos reproductivos, constituyendo un sostén importante para la práctica profesional en el área de la salud.

- **Ley 25.673**, de Creación del Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, sancionada en 2002. Establece entre sus objetivos: garantizar a toda la población la información, orientación, métodos anticonceptivos y prestaciones de servicios referidos a la salud sexual y procreación responsable.<sup>(12)</sup>
- **Ley 26.061**, de Protección Integral de los Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes, sancionada en 2005. Se enmarca en un nuevo paradigma jurídico-legal que reconoce a los niños/as y adolescentes como sujetos de derechos, lo que implica que sus opiniones, inquietudes y deseos deben ser escuchados y tenidos en cuenta.<sup>(13)</sup>
- **Ley 26.378**, Convención sobre los Derechos de Personas con Discapacidad, aprobada en 2008. Reconoce a las personas con discapacidad como titulares de derechos.<sup>(14)</sup>
- **Ley 26.485**, de Protección Integral para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres en los ámbitos en que desarrollen sus relaciones interpersonales, aprobada en 2009. Si bien esta ley refiere al sujeto «mujeres», en una lectura en consonancia con la Ley de Identidad de Género y los Principios de Yogyakarta, sus alcances deben incluir a toda la comunidad LGBTI+.<sup>(15)</sup>

- **Ley 26.529**, de Derechos del Paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud, sancionada en 2009, y su modificación por la Ley 26.742, aprobada en 2012. Establece que toda persona tiene derecho a ser asistida por profesionales de la salud sin menoscabo por sus ideas, creencias religiosas, políticas, condición socioeconómica, etnia, sexo, orientación sexual o cualquier otra condición.<sup>(16)</sup>
- **Ley 26.618**, de Matrimonio Igualitario, la cual permite que personas del mismo género puedan acceder al contrato matrimonial. Aprobada en 2010.<sup>(17)</sup>
- **Ley 26.657**, de Derecho a la Protección de la Salud Mental, sancionada en 2010. Exige que las personas usuarias del sistema de salud sean tratadas como personas titulares de derechos. Además establece que en ningún caso puede hacerse diagnóstico en el campo de la salud mental sobre la base exclusiva de la elección o identidad sexual.<sup>(18)</sup>
- **Ley 26.743**, de Identidad de Género, que establece el derecho a la identidad autopercebida, sancionada el 9 de mayo de 2012. Garantiza a toda persona el reconocimiento de su identidad de género autopercebida y el acceso a la salud integral de acuerdo con su expresión de género, sin someterla a ningún diagnóstico y/o peritaje médico, psicológico y/o psiquiátrico.<sup>(19)</sup>
- **Ley 26.862**, de Acceso Integral a los Procedimientos y Técnicas Médico-asistenciales de Reproducción Médicamente Asistida, aprobada en 2013. Reconoce como derecho, y garantiza el acceso gratuito, a diversos tratamientos para la consecución del embarazo a quienes lo necesiten y soliciten, independientemente de su orientación sexual, identidad de género y/o estado civil.<sup>(20)</sup>



- **Ley 26.994**, que aprueba el nuevo Código Civil y Comercial, vigente desde 2015, realiza modificaciones que avanzan en el reconocimiento de derechos, conforme al paradigma de derechos humanos, en diversas materias: ejercicio de los derechos de las personas (niños/as y adolescentes, personas con discapacidad), derechos personalísimos, matrimonio, entre otras.<sup>(21)</sup>

## Atención ginecológica de mujeres lesbianas y bisexuales

La palabra *lesbiana* tiene su origen de la isla de Lesbos, en Grecia. Se utiliza para hacer referencia a una mujer que siente atracción sexual, física, emocional y sentimental únicamente hacia las mujeres.

Las mujeres bisexuales son aquellas que tienen conductas sexuales con mujeres y también con varones. Su orientación sexual es indistinta hacia una persona de su mismo sexo o del sexo contrario. En la actualidad se denomina a las mujeres homosexuales y bisexuales como mujeres que tienen sexo con mujeres (MSM).

Para muchas mujeres, la orientación sexual es un continuo donde puede no ser exclusivamente heterosexual u homosexual, o habiendo sido heterosexual puede desarrollar una orientación homosexual (fluidez sexual).<sup>(22)</sup>

Es frecuente, desafortunadamente, que los profesionales de la ginecología caigamos en la «presunción de la heteronormatividad», lo que determina condicionamientos para la atención de la salud. Cuando una mujer concurre a la consulta ginecológica es frecuente que se encuentre con una primera pregunta como «¿con qué te cuidás?». Las mujeres lesbianas se encuentran con esa pregunta sin que haya un interés del profesional por saber sobre su orientación sexual y sobre su necesidad o

no de usar un método anticonceptivo. Algunas mujeres pueden aclararle su condición al profesional, pero muchas se sienten discriminadas, censuradas. Es probable que no vuelvan a la consulta, lo que las pone en riesgo al no hacer los controles de salud necesarios.

La prevención de cáncer, de infecciones de transmisión sexual (ITS), obesidad y de enfermedad cardiovascular son importantes al hablar de los cuidados de la salud general de cualquier mujer, independientemente de cual sea su orientación sexual e identidad sexual.

Entre las mujeres que tienen sexo con mujeres (MSM) existen algunos factores de riesgo que pueden influir negativamente en su estado de salud:

- Homofobia: no realizan controles por temor a actitudes discriminativas de profesionales médicos y personal administrativo.
- Falta de cobertura de seguro de salud.
- Autopercepción de bajo riesgo: relacionada con la transmisión de infecciones sexuales.
- Hábitos no saludables: uso de tabaco, alcohol, exceso de peso u obesidad, lo que aumenta el riesgo de diabetes, de patología cardiovascular y cáncer de pulmón, vejiga, etc.
- Ausencia de embarazo y lactancia: mayor riesgo de cáncer de mama. Las mujeres lesbianas tienen aumentado los factores de riesgo para este tipo de cáncer. No realizan su mamografía de manera rutinaria, no se auto-examinan los senos, lo que impide hacer un diagnóstico oportuno de la patología mamaria.
- Falta de uso de anticonceptivos: mayor riesgo de cáncer de ovario.
- Menor frecuencia para concurrir a la consulta ginecológica a realizar sus controles anuales de salud: es posible que ellas

ignoren que un examen ginecológico anual puede facilitar un diagnóstico temprano, lo que está asociado con tasas más altas de curación de cánceres ginecológicos.

Para el cuidado de la salud de la mujer, más que conocer la orientación sexual de una persona, lo que realmente nos debe importar es conocer las prácticas sexuales, para así prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

Todas las mujeres, independientemente de su condición sexual, deberían ser educadas sobre la práctica de relaciones sexuales seguras para reducir el riesgo de adquirir y transmitir una ITS. La práctica de sexo seguro incluye: lavado de manos antes de tener relaciones sexuales, mantener las uñas limpias y cortas, evitar el intercambio de juguetes sexuales, uso de preservativo con los dildos o vibradores vaginales o anales compartidos, lavar los juguetes sexuales con agua, jabón y cloro o hervir aquellos que estén hechos de silicona, uso de lubricantes a base de agua, uso de guantes y de protectores de látex (*dental dam*).<sup>(23)</sup>

El *dental dam* es una lámina de látex diseñada para cubrir los genitales externos de la mujer durante la práctica del cunnilingus y el tribadismo. Es posible realizarlo artesanalmente recortando un preservativo masculino.

## Atención ginecológica de personas trans

En la Argentina, desde el 9 de mayo de 2012 está vigente la Ley de identidad de Género (Ley 26.743). Esta ley reconoce la identidad de género autopercebida como un derecho humano fundamental, que garantiza el acceso a la salud integral, de acuerdo con la expresión de género, sin que debe someterse a la persona a ningún diagnóstico médico, psicológico y/o

psiquiátrico. A su vez, todas las prestaciones de salud contempladas en la ley quedan incluidas en el Plan Médico Obligatorio (PMO), incluyendo los *procesos de modificación corporal hormonal y quirúrgicos*, ya sean totales y/o parciales, enmarcados en el cumplimiento del derecho al «libre desarrollo personal», tal como postula la Ley de Identidad de Género. Implica la decisión y la solicitud explícita de cada persona, en el marco de un proceso de consentimiento informado.<sup>(22)</sup>

Brindar una atención de salud de calidad implica el reconocimiento y el respeto de la identidad de género de las personas; es decir, su género autopercebido. Esto requiere de una escucha atenta y respetuosa, que habilite un espacio de empatía y confianza. Se trata de otorgar información que posibilite una toma de decisión autónoma, conciente e informada acerca de su salud, en un marco de respeto, intimidad y confidencialidad.

Frente a la histórica expulsión del sistema sanitario que han sufrido las personas trans, es importante que quienes integran los equipos de salud se muestren receptivos al momento de la consulta y se habilite un espacio de escucha respetuosa. No indagar en cuestiones que la persona no desea compartir, respetando sus silencios. No presuponer la identidad de género, la orientación sexual ni las prácticas sexuales de las personas. Brindar información en términos claros, comprensibles y adecuados. Asegurar la privacidad, la confidencialidad y el respeto por la intimidad.

Las acciones destinadas a la prevención de enfermedades constituyen un componente central en la atención integral de la salud. Las recomendaciones deben basarse en la edad de la persona, su corporalidad, su situación clínica actual, sus antecedentes de salud personales y familiares, la medicación que pudiera estar utilizando, y la presencia de situaciones que pudieran incrementar la vulnerabilidad a determinadas patologías.<sup>(24)</sup>

## Prevención de infecciones de transmisión sexual (ITS)

- Brindar asesoramiento a partir de una escucha activa, individualizando las necesidades particulares de cada persona que consulta.
- Promover el testeo periódico y otorgar pautas relacionadas con signos y síntomas compatibles con ITS.
- Reforzar la importancia del uso correcto del campo de látex y del preservativo.
- Otras medidas valoradas son: la vacunación contra VPH y los virus de la hepatitis A y B; y la profilaxis post-exposición al VIH y otras ITS.<sup>(25)</sup>

## Osteoporosis

En personas trans que no se encuentran en tratamiento hormonal (TH), se sugiere aplicar las pautas de tamizaje preventivo para osteoporosis.

La evidencia disponible en personas que utilizan testosterona no ha reportado aumento del riesgo.<sup>(26)</sup> Los estudios que relacionan el uso de estrógeno-terapia y riesgo aumentado de osteoporosis no son concluyentes.

Mantener dosis hormonales adecuadas luego de las cirugías es importante para preservar la masa ósea.

En personas que tienen factores de riesgo para osteoporosis y/o no continúen con TH luego de la gonadectomía, se recomienda evaluar periódicamente la densidad mineral ósea y, en todos los casos, implementar las medidas higiénico-dietéticas de prevención.

## Preservación de la fertilidad

Se deberá dar información relacionada a las posibilidades de preservación, procreación, gestación, sea través de relaciones sexuales o por medio de tratamientos de reproducción asistida, así como también, de las posibilidades de adopción.

## Varón trans

Es un término usado para referirse a las personas que al momento del nacimiento se les asignó un sexo femenino, pero se autoperciben como varones. Los varones trans pueden haberse sometido a cirugías totales o parciales de readecuación corporal.

Los varones trans deben realizarse los controles ginecológicos de rutina anuales, ya que tienen el mismo riesgo de contraer enfermedades comunes al sexo femenino.

## Prevención de cáncer cérvico-uterino

Recomendar la realización del *screening* de cáncer cervico-uterino a toda persona con cuello de útero, haya tenido o no penetración vaginal.<sup>(27)</sup> Se sugiere seguir las pautas de tamizaje generales. Se puede emplear test de detección de VPH o citología cervical (Papanicolaou).

La implementación del test de VPH constituye una estrategia para disminuir las barreras en el acceso.<sup>(28)</sup> Al posibilitar la auto-toma permite evitar la colocación del espéculo, siendo especialmente importante en quienes no han tenido penetración vaginal. Además el test de VPH al tener un alto valor predictivo negativo posibilita intervalos de rastreo más amplios que en el caso del PAP.<sup>(29)</sup>

Actualmente el test de VPH no se encuentra disponible en todas las jurisdicciones del país, por lo que el PAP sigue siendo la técnica más utilizada.

En las personas que no han tenido penetración vaginal, la toma de la muestra se lleva a cabo a través de la introducción a ciegas de un hisopo o cepillo endocervical.

Al remitir las muestras del PAP, es importante informar el uso de andrógeno-terapia, debido a que el uso de la testosterona puede asociarse con cambios atróficos a nivel del epitelio cervical, capaces de simular alteraciones intraepiteliales en el extendido citológico.<sup>(30)</sup> Para minimizar dichos efectos puede indicarse el uso de estrógeno-terapia local, en forma de óvulos o crema vaginal de estriol, durante veinte días y luego de cinco días realizar la toma del PAP.

En aquellas personas a las que, por enfermedad benigna local o como parte de la cirugía de modificación genital, se les ha realizado una histerectomía, no se recomienda la realización de estudios citológicos.

## **Cáncer de mama**

En aquellas personas que no han realizado la mastectomía se recomienda las pautas de *screening* de cáncer de mama de acuerdo al género asignado al momento del nacimiento.

La evidencia disponible no ha reportado incremento en el riesgo de cáncer de mama en personas bajo el uso de testosterona; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar o refutar dicha afirmación.

Se han reportado casos de cáncer de mama en varones trans con antecedentes de mastectomía bilateral con masculinización de tórax. Esto pone en evidencia que la mastectomía no es comparable a una

mastectomía preventiva, por este motivo se recomienda mantener las pautas de *screening* del género asignado al nacimiento, especialmente si existen antecedentes familiares u otros factores de riesgo para cáncer de mama. <sup>(31, 32)</sup>

### **Cáncer de ovario**

Si bien la utilización por tiempo prolongado de testosterona incrementa los niveles de estradiol por aromatización, y produce aumento de los receptores androgénicos y de la expresión de factores de crecimiento a nivel ovárico, actualmente no existen estudios que reporten aumento de la incidencia de cáncer de ovario en varones trans hormonizados. <sup>(33)</sup>

### **Cáncer de endometrio**

Es insuficiente la evidencia disponible para determinar el riesgo de cáncer de endometrio en usuarios de andrógeno-terapia.

Se sugiere solicitar anualmente ecografía ginecológica para control del grosor y características del endometrio. Ante la presencia de sangrado genital luego del cese de las menstruaciones solicitar ecografía ginecológica u otro estudio que sea necesario para descartar una hiperplasia endometrial o mayor patología. <sup>(34)</sup>

### **Anticoncepción**

Es importante tener en cuenta que la testosterona no constituye un método anticonceptivo porque su uso no garantiza la inhibición de la ovulación.



Ofrecer asesoramiento sobre anticoncepción en aquellas personas que presentan capacidad de gestar y mantengan relaciones sexuales, independientemente de su género autopercebido.

Las opciones anticonceptivas válidas, teniendo en consideración la preferencia de la persona usuaria y los criterios médicos de elegibilidad, son: métodos de barrera, dispositivos intrauterinos o con levonorgestrel, ACO orales o inyectables de sólo progestágeno. Otra opción efectiva son los ACO combinados.<sup>(35)</sup>

Los métodos quirúrgicos también son una alternativa.

## Mujeres trans

Persona cuyo género asignado al momento del nacimiento es masculino, pero se identifica o se autopercibe como mujer. Puede haberse sometido o no a la cirugía de readecuación corporal (vaginoplastia).

### Prevención de cáncer de mama

Las guías actuales recomiendan mantener las mismas pautas de rastreo de cáncer de mama que para una mujer cis, especialmente en quienes presenten antecedentes familiares para cáncer de mama, índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 y TH por más de 5 años.

La mamoplastía aumentativa no incrementa el riesgo de cáncer. Interrogar acerca de antecedentes de aceites industriales y/o siliconas inyectadas en mamas. En estos últimos casos para el *screening* se debe solicitar RNM.

Para definir el riesgo real entre el uso de estrógenos y cáncer de mama, son necesarios estudios prospectivos, de calidad metodológica.<sup>(36)</sup>

## Prevención de cáncer cérvico-uterino

No está indicada la toma de muestra para examen citológico o test de VPH en las personas que tienen una vagina realizada a partir de la piel de pene, debido a que se trata de un epitelio queratinizado.

## Cáncer de próstata

Se debe tener en cuenta que el tratamiento hormonal (TH) con estrógenos reduce el tamaño de la glándula prostática. Otra consideración importante es que la próstata no es resecada en la vaginoplastia.

Las mujeres trans que iniciaron TH presentan una baja incidencia de cáncer de próstata, cercana al 0,04 %. Cuando el TH es iniciado en mayores de 40 años la incidencia aumenta al 0,13 %.

En la actualidad se recomienda la determinación rutinaria de los niveles de PSA (antígeno prostático) total a partir de los 40 años de edad para quienes presentan antecedentes familiares para cáncer de próstata, y a partir de los 50 cuando no existan dichos antecedentes (Consenso Nacional Intersociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata, agosto 2016).<sup>(37)</sup>

## Cáncer anal

El *gold standard* para el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal (NIA), lesión precursora del cáncer escamoso del margen y/o canal anal, se realiza con la toma de la citología del canal anal (PAP anal) junto con la anoscopía de alta resolución por personal especializado.<sup>(38)</sup>

## Genitoscopia

Realizar de manera rutinaria la inspección del área genital. Luego colocar un espéculo para evaluar el fondo de la neovagina. Esto permite la correcta visualización y eventual estudio de lesiones condilomatosas, vesículas, úlceras, etc., como así mismo, la presencia de secreciones o sangrados, permitiendo la posibilidad de realizar toma de cultivos y/o biopsias para su posterior estudio.

## Conclusiones finales

La salud ginecológica de las personas de orientación lesbiana, bisexual e identidad trans dependerá de la calidad y periodicidad de los controles que realicen de su aparato genital y de sus mamas. Es nuestro deber como profesionales de la salud cuidar a las personas desde una perspectiva inclusiva e integral. También es nuestra responsabilidad revisar nuestros prejuicios, nuestros saberes, respetando la diversidad corporal y de género de todas las personas.

Preguntar a una persona «si tiene necesidad de usar un método anticonceptivo», permite que la mujer homosexual se exprese diciendo que no tiene necesidad porque tiene relaciones con mujeres, y tampoco la mujer con orientación heterosexual se siente molesta. Cuando hacemos el interrogatorio sobre antecedentes gineco-obstétricos debemos preguntar con respeto qué prácticas sexuales tiene, porque debemos educar para disminuir los riesgos asociados a determinadas prácticas sexuales.

Las mujeres lesbianas, bisexuales y los varones trans tienen el mismo riesgo de contraer enfermedades comunes al sexo femenino. Necesitan practicarse controles ginecológicos de rutina, porque pueden tener incluso un incremento de riesgo para algunas enfermedades.

La consulta ginecológica está sufriendo un cambio de paradigma y debemos prepararnos para poder otorgar una atención idónea y profesional de calidad.

## Bibliografía

- (1) Merriam-Webster's Collegiate Dictionary. USA; 2003. Eleventh Edition. p. 558.
- (2) CORTÉS F. Ginecología. Mayo 2014. <<https://dicciomed.usal.es/palabra/ginecologia>>
- (3) PERROTA G. La perspectiva de género en salud sexual y reproductiva. En: Memorias del II Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología, XVII Jornadas de Investigación y Sexto Encuentro de Investigadores del MERCOSUR. Buenos Aires. Facultad de Psicología (UBA); 2010:289-290.
- (4) WHO. Sexual health and its linkages to reproductive health, 2017. <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258738/1/9789241512886-eng.pdf?ua=1>>
- (5) BYNE W, KARASIC DH, COLEMAN E, EYLER AE, KIDD JD, MEYER-BAHLBURG HFL, PLEAK RR, PULA J. Gender Dysphoria in Adults: An Overview and Primer for Psychiatrists. *Transgend Health*. 2018;3(1): 57-A3. <<https://doi.org/10.1089/trgh.2017.0053>>
- (6) DIAMOND M. Human intersexuality: difference or disorder? *Arch Sex Behav*. 2009;38(2):172. <<https://doi.org/10.1007/s10508-008-9438-6>>
- (7) DURANTI R. Nociones generales sobre sexualidad. *Salud VIH-Sida y sexualidad Trans*. 2008:14-15.
- (8) Principios de Yogyakarta sobre la aplicación de la legislación internacional de derechos humanos en relación con la orientación sexual y la identidad de género, 2007. <<https://yogyakartaprinciples.org/principles-sp/>>
- (9) KIRBY D. Recommendations for Effective Sexuality Education Programmes. UNESCO; 2009.
- (10) MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES. Guía de Tratamientos de modificación corporal hormonal para persona trans. 2020:15-16.
- (11) WORLD ASSOCIATION FOR SEXUAL HEALTH (WAS). Montreal Declaration 17th World Congress of Sexology. Montreal; 2005.

- (12) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable-(25.673/2002).
- (13) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional de Protección Integral de los Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes-(26.061/2005).
- (14) REPÚBLICA ARGENTINA. Convención sobre los Derechos de Personas con Discapacidad-(26.378/2008).
- (15) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley nacional de Protección Integral para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres en los ámbitos en que desarrollen sus relaciones interpersonales-(26.484/2009).
- (16) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley nacional de Derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud-(26.529/2009).
- (17) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley de Matrimonio igualitario-(26.618/2010)
- (18) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional de Derecho a la Protección de la Salud mental-(26.657/2010)
- (19) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional de Identidad de Género- (26.743/ 2012).
- (20) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional de Acceso Integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida (26.862/2013).
- (21) REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional 26.994, Código Civil y Comercial (Decreto 1795/2014).
- (22) DEL SUELDO PADILLA A, MAREGA O, CAPANDEGUI C. *Guía de procedimientos de atención integral de personas lesbianas, bisexuales, transexuales e intersexuales*. Editorial Ascune; 2018.
- (23) LOPEZ URIBE E, SALAS MARTINEZ J. *Protocolo de atención: lesbianas y mujeres bisexuales*. 2014.
- (24) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). *Atención de la salud integral de personas trans, travestis y no binarias. Guías para equipos de salud*. Actualización 2020:52-58.
- (25) MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Dirección de SIDA y ETS. *Recomendaciones abreviadas para el equipo de salud*. 2019.
- (26) SINGH-OSPINA N, MARAKA S, RODRIGUEZ-GUTIERREZ R, DAVIDGE-PITTS C, NIPPOLDT TB, PROKOP LJ, MURAD MH. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2017;102(11):3904-3913. <<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01642>>

- (27) LIU Z, RASHID T, NYITRAY AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*. 2016;13(1):10-21. <<https://doi.org/10.1071/sh15089>>
- (28) GELATI L, CALABRESE MF, FARAH C. Pacientes cis vs. transgénero en el screening de cáncer de cuello uterino. *Revista FASGO*. 2019;18(3).
- (29) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Instituto Nacional del Cáncer. Manual para la implementación del Test de VPH en contexto programático. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2016.
- (30) WORLD PROFESSIONAL ASSOCIATION FOR TRANSGENDER HEALTH (WPATH). Normas de atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. 7ª versión. <[www.wpath.org](http://www.wpath.org)>
- (31) KATAYAMA Y, MOTOKI T, WATANABE S, MIHO S, KIMATA Y, MATSUOKA J, DOIHARA H, NANBA Y. A very rare case of breast cancer in a female-to-male transsexual. *Breast Cancer*. 2016;23(6):939-944. <<https://doi.org/10.1007/s12282-015-0661-4>>
- (32) GOOREN LJ, BOWERS M, LIPS P, KONINGS IR. Five new cases of breast cancer in transsexual person. *Andrologia*. 2015;47(10):1202-1205. <<https://doi.org/10.1111/and.12399>>
- (33) IKEDA K, BABA T, NOGUCHI H, NAGASAWA K, ENDO T, KIYA T, SAITO T. Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod*. 2013;28(2):453-461. <<https://doi.org/10.1093/humrep/des385>>
- (34) PERRONE AM, CERPOLINI S, SALFI NCM, CECCARELLI C, BADIALI DE GIORGI L, FORMELLI G, CASADIO P, GHI T, PELUSI G, PELUSI C, MERIGGIOLA MC. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med*. 2009;6(11):3193-3200. <<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x>>
- (35) DIRECCIÓN DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA. Métodos anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud. Actualización 2019.
- (36) ADAUY A, SANDOVAL J, RÍOS R, CARTES A, SALINAS H. Terapia hormonal en personas transgénero según World Professional Association for Transgender Health (WPATH) y Guías clínicas de la endocrine society. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2018;83(4):426-441. <<http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000400426>>
- (37) WORLD ASSOCIATION FOR TRANSGENDER HEALTH (WPATH). Curso de Cirugía en vivo, New York; 2018.

- (38) ELORZA G, SARALEGUI Y, ENRÍQUEZ-NAVASCUÉS JM, PLACER C, VELAZ L. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(1):31-39.







# IV. OBSTETRICIA

---

# Embriogénesis y placentación

**ANA MARCELA ESPINOSA**

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR (UNS)

## Resumen

Durante el período de embriogénesis, el disco trilaminar dará origen a el ectodermo, que son las estructuras que permiten el contacto con el exterior, incluyendo sistema nervioso central, el periférico y los epitelios que constituyen los sentidos, la piel, el pelo, las uñas, los dientes y las glándulas; el mesodermo, que se divide en tres: paraxial, intermedio y lateral. El primero origina una serie de segmentos llamados somitómeros, de donde surgen la cabeza y todos los tejidos con funciones de sostén. Además, el mesodermo produce el sistema vascular, urogenital y glándulas suprarrenales; y el endodermo, que constituye el «techo» del saco vitelino y produce el tejido que tapiza el tracto intestinal, el respiratorio y la vejiga urinaria. En etapas más avanzadas esta capa formará el parénquima de la glándula tiroides, paratiroides, hígado y páncreas, parte de las amígdalas y el timo, y el epitelio de la cavidad timpánica y la trompa auditiva. Durante este período de la organogénesis, tenemos el momento más sensible a los agentes exógenos, los cuales pueden originar malformaciones congénitas muy importantes.

## Palabras clave

Embriogénesis; placentación; ultrasonido.

# Embriogénesis

## Introducción

El tiempo entre las semanas tercera a la octava se denomina *embriogénesis* y abarca los procesos de formación de órganos por cada una de las capas germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo.<sup>(1,2)</sup>

En estas semanas ocurre la formación de los sistemas principales y es posible visualizar los caracteres externos corporales. Los cambios son muy manifiestos.

Al final de la octava semana la forma externa del embrión puede ser reconocida con seguridad como humana al final del segundo mes.<sup>(1)</sup>

El periodo de embriogénesis también se lo asocia con el más vulnerable a la formación de los defectos congénitos, precisamente por la velocidad de los cambios en esta etapa del desarrollo.

## Tercera semana

La *gastrulación* es el proceso a través del cual: a) se forman en el embrión las tres capas germinativas, precursoras de todos los tejidos embrionarios, y b) se establecen los ejes corporales. La gastrulación representa el comienzo de la morfogénesis (desarrollo de la forma del cuerpo) y es el evento más significativo que ocurre en la tercera semana.

A partir de cada una de las tres hojas del embrión se va a desarrollar una serie de órganos:

- **Ectodermo:** dará lugar al sistema nervioso central y periférico, así como a los tegumentos, los ojos y los oídos internos; también origina la formación de las células de la cresta neural y, a través de ellas, muchos de los tejidos conjuntivos de la cabeza.

- **Mesodermo:** dará lugar a los músculos, esqueleto, tejido conectivo, aparato urogenital y circulatorio, etc.
- **Endodermo:** aparato digestivo con sus glándulas anexas y aparato respiratorio.

El desarrollo del embrión a partir del disco embrionario trilaminar durante la tercera semana es muy rápido y se identifican tres eventos importantes<sup>(3)</sup> (FIGURA 1-3):

- La aparición de la línea primitiva
- El desarrollo de la notocorda
- La diferenciación de las tres capas germinativas

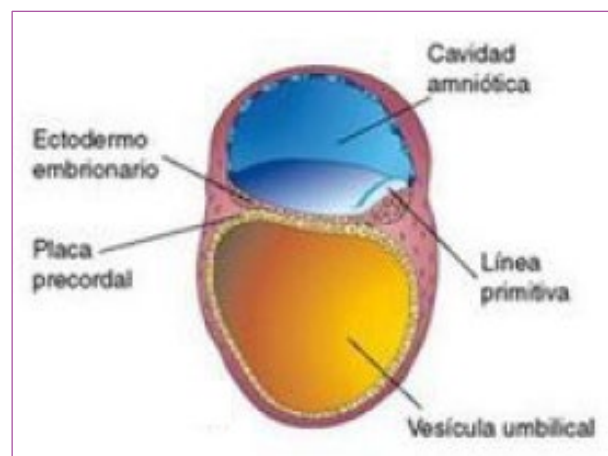


FIGURA 1. DISCO BILAMINAR. APARICIÓN DE LA LÍNEA PRIMITIVA EN EL DISCO EMBRIONARIO. CORTE TRANSVERSAL

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

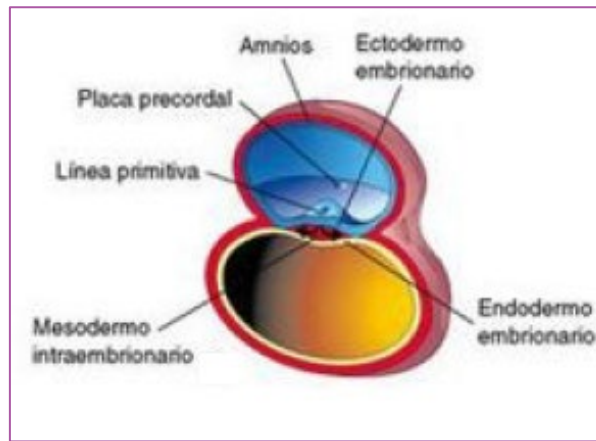


FIGURA 2. DISCO TRILAMINAR. INVAGINACIÓN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES DESDE LA LÍNEA PRIMITIVA EN EL DISCO EMBRIONARIO. EL TECHO DEL DISCO ES EL AMNIOS Y EL PISO DEL DISCO ES EL SAVO VITELINO (SV). CORTE TRANSVERSAL

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

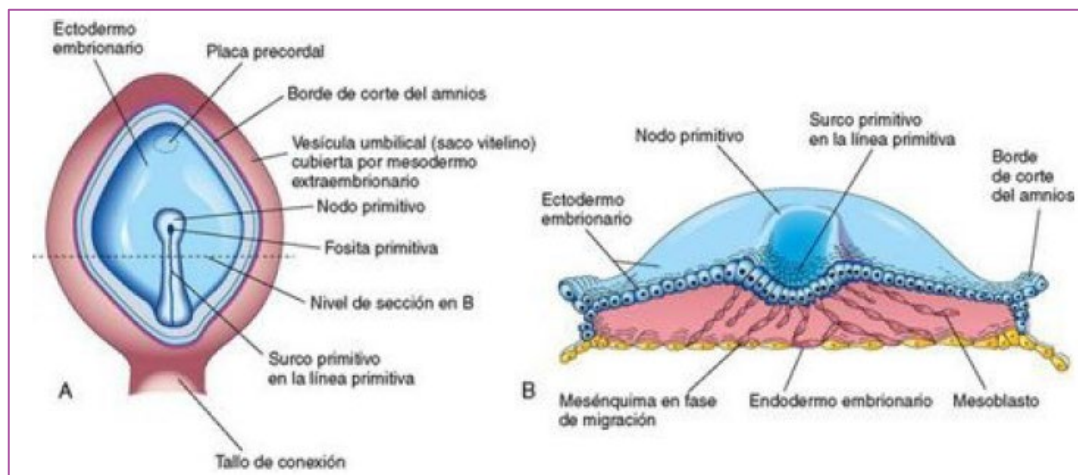


FIGURA 3. DÍA 16. A: VISTA DORSAL DEL DISCO EMBRIONARIO. AMNIOS RECORTADO. SE VISUALIZA LA LÍNEA PRIMITIVA Y EL NODO PRIMITIVO. B: CORTE TRANSVERSAL DE A, DONDE SE OBSERVA LA MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES DESDE LA LÍNEA PRIMITIVA, PARA FORMAR EL MESOBLASTO, QUE CONSTITUIRÁ EL MESODERMO INTRAEMBRIÓNARIO

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

La tercera semana coincide con la primera semana de ausencia del período menstrual. Es un primer signo de sospecha de embarazo en una mujer en edad fértil. Por ultrasonido, se logra visualizar el saco gestacional (SG) con el saco vitelino (SV) en su interior. Es la primera estructura

anatómica visible del embrión de esta forma y es confirmatorio de embarazo intrauterino temprano (FIGURA 4).



FIGURA 4. SACO VITELINO POR ECOGRAFÍA

Simultáneamente, en la línea primitiva se desarrolla el surco primitivo que muestra continuidad con una pequeña depresión existente en el nodo primitivo, la fosita primitiva. En paralelo a la aparición de la línea primitiva es posible identificar en el embrión el eje craneocaudal, los extremos craneal y caudal, las superficies dorsal y ventral, y los lados derecho e izquierdo.

La línea primitiva forma el mesodermo a través del ingreso de células mesenquimales entre las dos capas germinales hasta los comienzos de la cuarta semana. Habitualmente, la línea primitiva manifiesta cambios degenerativos y desaparece en el final de la cuarta semana. La persistencia de la línea primitiva puede originar el teratoma sacrocóccigeo, un tumor de células germinales pluripotenciales. Se visualiza desde la etapa prenatal por ecografía (FIGURA 5).

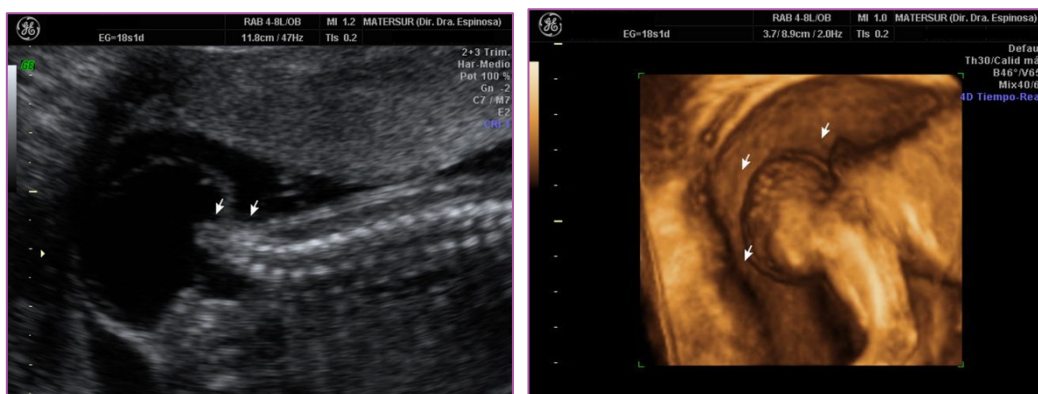


FIGURA 5. TERATOMA SACROCCÍGEO EN SEMANA 18 EN 2D Y RECONSTRUCCIÓN VOLUMÉTRICA (FLECHAS)

## Derivados de la capa germinativa ectodérmica

Al comienzo de la tercera semana del desarrollo, la capa germinativa ectodérmica tiene la forma de un disco más ancho en la región cefálica que en la caudal (FIGURA 6). La aparición de la notocorda y del mesodermo precordial (placa precordial) inducen al ectodermo suprayacente a engrosarse y originar la placa neural (FIGURA 7). Las células de esta placa conforman el neuroectodermo, su inducción representa el paso inicial de la neuralización. Sobre la última etapa de la tercera semana, se forman los pliegues neurales, y la región media de la placa neural se aplasta y origina el surco neural (FIGURA 8A). Los pliegues neurales se elevan paulatinamente y se acercan uno al otro hacia la línea media, donde se fusionan. La fusión comienza en la región cervical (entre la cuarta y la quinta somita) y continúa, tanto en sentido cefálico, como caudal. Al término de la fusión, se forma el tubo neural (FIGURA 7B y C).

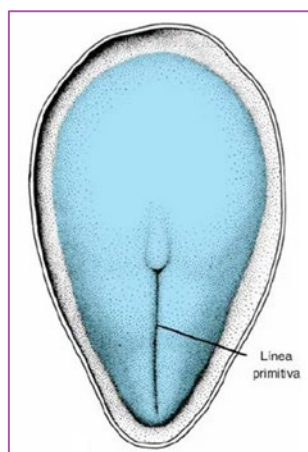


FIGURA 6. DÍA 18. VISTA DORSAL DE UN EMBRIÓN PRESOMÍTICO. LA PORCIÓN CEFÁLICA ES UN POCO MÁS ANCHA QUE LA CAUDAL

TOMADO DE SANDLER<sup>(2)</sup>

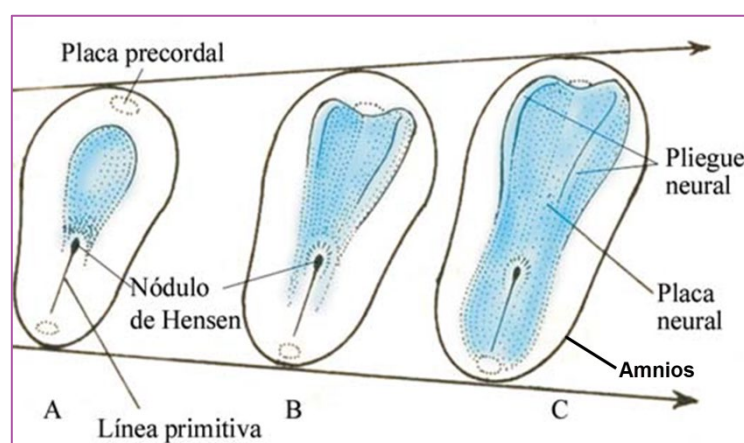


FIGURA 7. VISTA DORSAL DE DIFERENTES ESTADÍOS EN LA FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL EN EL PERÍODO PRESOMÍTICO

TOMADO DE VALDÉS VALDÉS<sup>(1)</sup>

En tanto se completa la fusión, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través de los neuroporos anterior (craneal) y posterior (caudal) respectivamente.

El cierre del neuroporo anterior acontece en el límite del día 25 (etapa de 18 a 20 somitas), en tanto que el neuroporo posterior se cierra el día 28 (etapa de 25 somitas). Con esto se completa la neurulación y el sistema



nervioso central queda representado por una estructura tubular cerrada con una porción caudal estrecha, la médula espinal, y una porción cefálica mucho más ancha en la que se aprecia la vesícula cerebral (FIGURA 9).

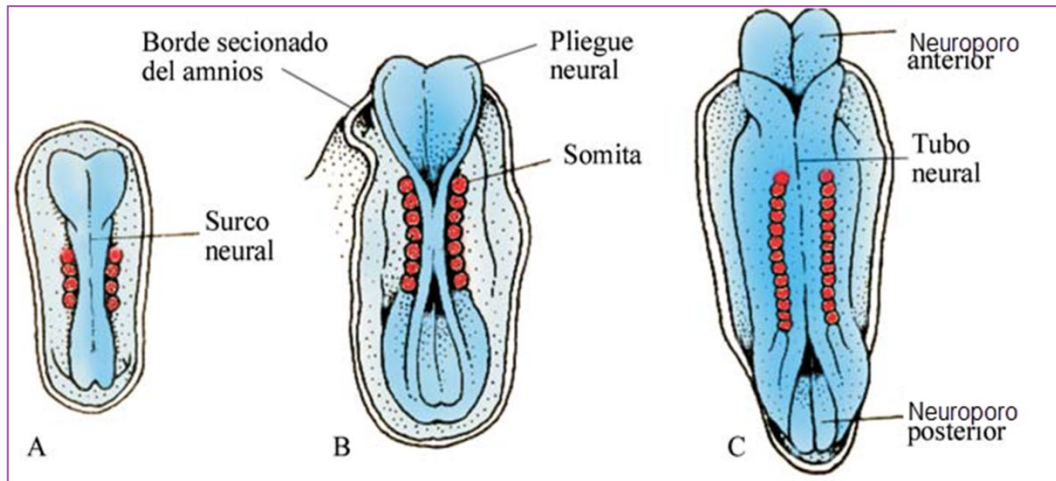


FIGURA 8. VISTA DORSAL DE DIFERENTES ESTADIOS DE LA FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL EN EL PERIODO SOMÍTICO

TOMADO DE VALDÉS VALDÉS<sup>(1)</sup>

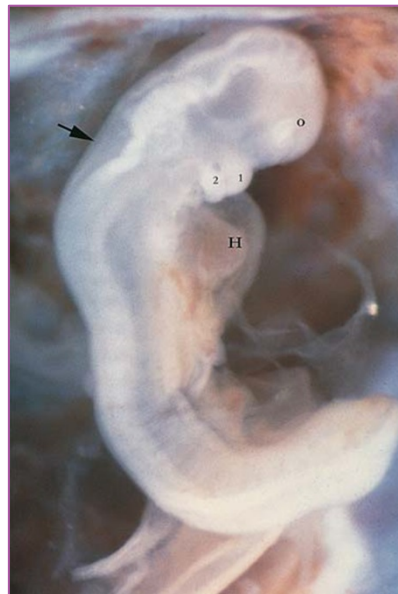


FIGURA 9. EL NEUROPORO ANTERIOR ESTÁ EN FASE DE CIERRE

TOMADO DE GILBERT-BARNES<sup>(4)</sup>

Los defectos del tubo neural se originan en este momento, en el momento del cierre de los neuroporos (FIGURA 10). Por ejemplo, la falla del cierre del neuroporo anterior traerá como consecuencia la casi ausencia de formación del cerebro y ausencia de la calota, el defecto denominado acrania/anencefalia (FIGURA 11 y 12). En cuanto a la falla del neuroporo posterior en cualquier punto dará origen a la espina bífida. De acuerdo a la magnitud y ubicación del cierre será su gravedad (FIGURA 13 y 14).

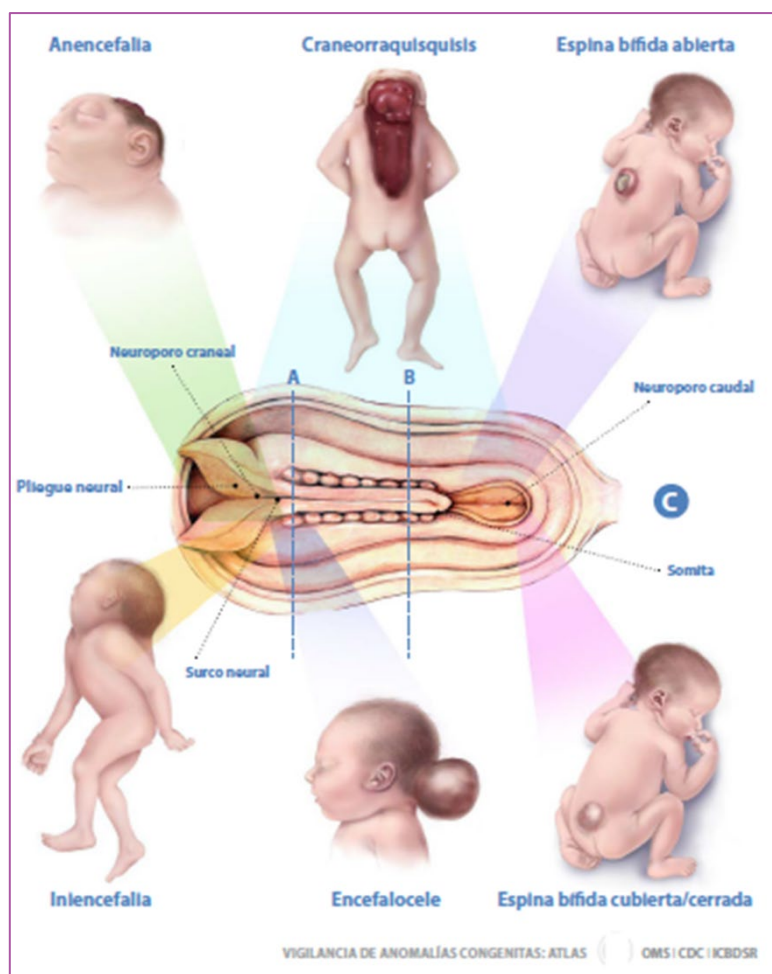


FIGURA 10. LAS BANDAS SOMBREADAS ENFOCAN A LA REGIÓN DEL TUBO NEURAL RELACIONADA CON CADA DEFECTO

TOMADO DE OMS/CDC/ICBDSR<sup>(5)</sup>

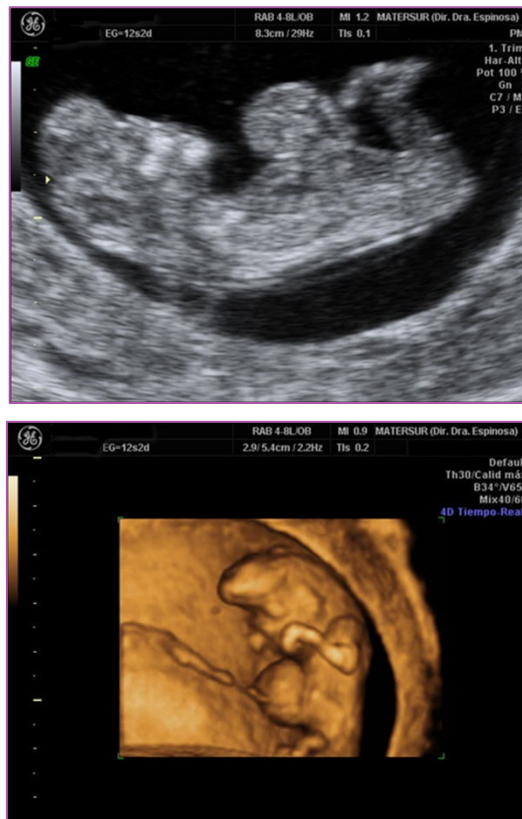


FIGURA 11. FETO DE 12 SEMANAS CON ACRANIA EN US 2D Y RECONSTRUCCIÓN VOLUMÉTRICA. ADEMÁS PRESENTA ONFALOCELE

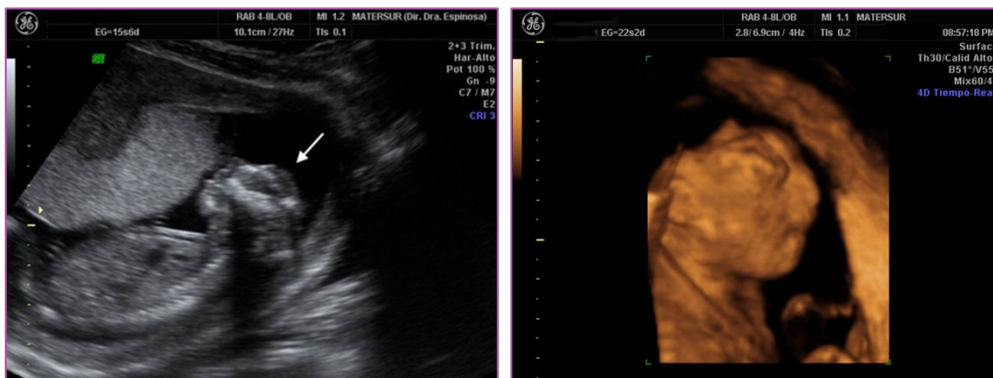


FIGURA 12. FETOS DE 15 Y 22 SEMANAS CON ANENCEFALIA EN US 2D Y RECONSTRUCCIÓN VOLUMÉTRICA. ES LA SECUENCIA DEL DESARROLLO DE LA ACRANIA

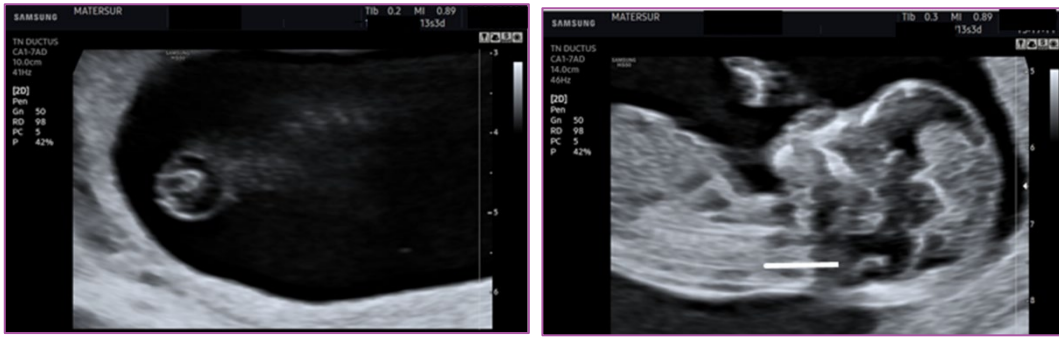


FIGURA 13. MIELOMENINGOCELE EN SEMANA 13. LA LÍNEA BLANCA DEMARCA LA ALTERACIÓN QUE PROVOCA EN LA REGIÓN INTRACRANEAL

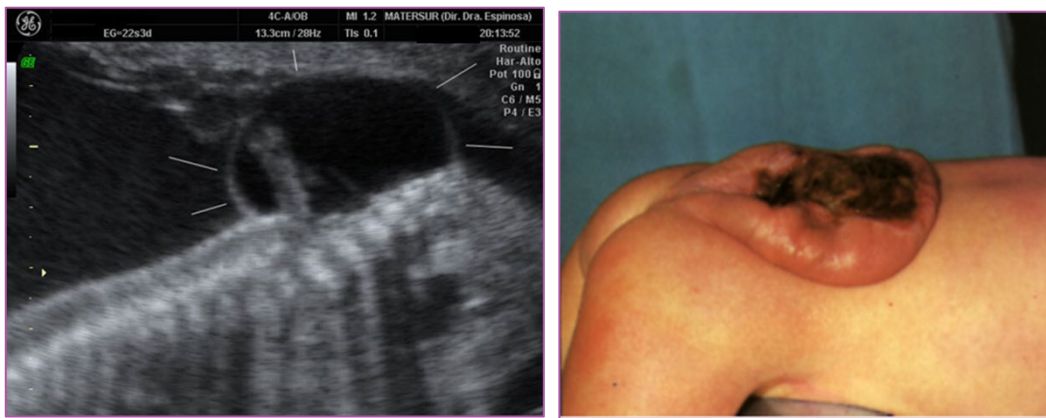


FIGURA 14. MIELOMENINGOCELE (MM) LUMBOSACRO EN SEMANA 22 POR US Y RN CON MM ROTO

## Células de las crestas neurales

En el lapso que los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células en el borde lateral o cresta del neuroectodermo comienzan a apartarse de las otras células. Esta población celular se denomina células de la cresta neural (CCN). Tendrán una transición epitelio-mesénquima mientras abandona, por migración activa y desplazamiento, el neuroectodermo para ingresar al mesodermo subyacente. Una vez que ocurre el cierre del tubo neural, las células de las crestas neurales que provienen de la región del tronco migran a través de dos rutas: (1) una dorsal, a través de la dermis, mediante la cual ingresan al ectodermo a través de los orificios en la lámina basal para formar melanocitos en la piel y los folículos pilosos, y

(2) una vía ventral por la mitad anterior de cada somita, para convertirse en ganglios sensitivos, neuronas simpáticas y entéricas, células de Schwann y células de la médula suprarrenal (FIGURA 15). Las CCN también crean los pliegues neurales craneales y migran de ellos, alejándose del tubo neural antes del cierre de esta región. Estas células contribuyen a la formación del esqueleto craneofacial y también de neuronas de los ganglios craneales, células de la glía, melanocitos y células de otros tipos.

Las CCN tienen una importancia fundamental, contribuyendo a la formación de tantos otros órganos y tejidos que en ocasiones se les denomina la cuarta capa germinal. Entre los principales tenemos: célula C de la glándula tiroides, tabique troncoconal del corazón, leptomeninges (aracnoides y piamadre), odontoblastos.

También están implicadas en por lo menos una tercera parte de todos los defectos congénitos y en muchos tipos de cáncer, como melanomas, neuroblastomas y otros.

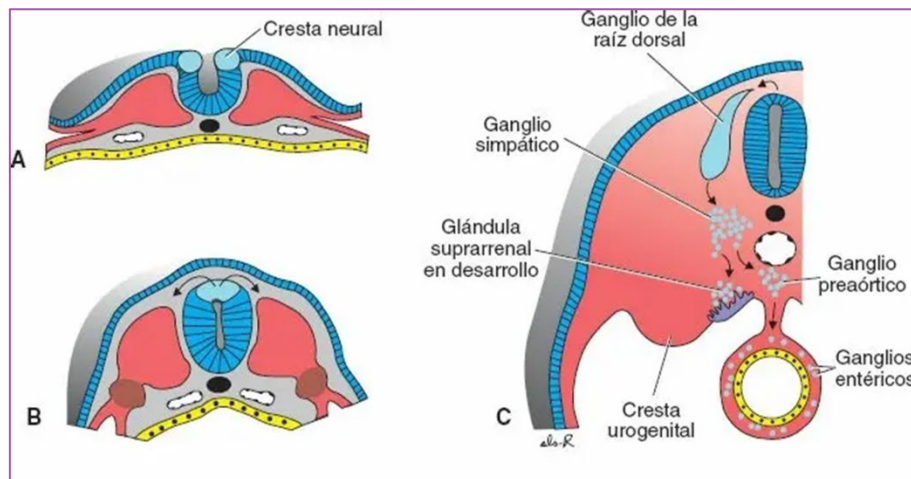


FIGURA 15. FORMACIÓN Y MIGRACIÓN DE LAS CCN EN LA MÉDULA ESPINAL EN A. B: LAS CÉLULAS DE LA CRESTA SE FORMAN EN LOS BORDES DE LOS PLIEGUES NEURALES Y NO MIGRAN DE ESA REGIÓN SINO HASTA QUE TERMINA EL CIERRE EL TUBO NEURAL. C: MIGRACIÓN DE ESAS CÉLULAS A LOS GANGLIOS DE LA RAÍZ DORSAL, LOS GANGLIOS DE LA CADENA SIMPÁTICA, LA MÉDULA SUPRARRENAL Y OTROS TEJIDOS

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

En la etapa en que el tubo neural cierra los dos engrosamientos ectodérmicos bilaterales, las placodas óticas y las placodas del cristalino, se hacen visibles en la región cefálica del embrión (FIGURA 16). Las placodas óticas formarán las vesículas óticas, que se convertirán en las estructuras necesarias para la audición y el equilibrio. En simultáneo las placodas del cristalino también se invaginan y durante la quinta semana constituyen el cristalino.



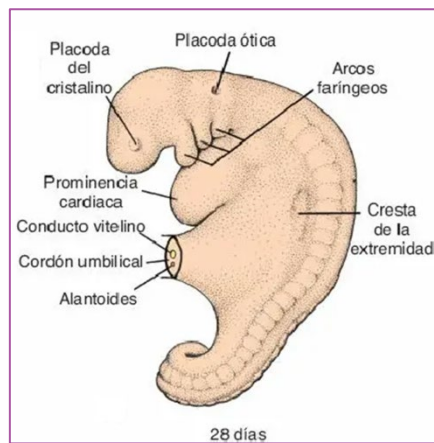


FIGURA 16. VISTA LATERAL DE UN EMBRIÓN DE 25 SOMITAS, CON 28 DÍAS DE EDAD GESTACIONAL. SE DISTINGUEN LOS TRES PRIMEROS ARCOS FARÍNGEOS, ASÍ COMO LAS PLACODAS DEL CRISTALINO Y LA ÓTICA

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

En términos generales, la capa germinal ectodérmica da origen a los órganos y las estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior: el sistema nervioso central y periférico, el epitelio sensitivo del oído, la nariz y el ojo, la epidermis, incluidos el pelo y las uñas. Además, da origen a las estructuras siguientes: las glándulas subcutáneas, las glándulas mamarias, la glándula hipófisis, el esmalte de los dientes.

## Derivados de la capa germinativa mesodérmica

Al inicio las células de la capa germinal mesodérmica constituyen una lámina delgada de tejido laxo a cada lado de la línea media (FIGURA 17A). Sin embargo, cerca del día 17 las células en proximidad a la línea media proliferan y constituyen una placa engrosada de tejido conocida como mesodermo paraxial (FIGURA 17B). En un sitio lateral a éste, la capa mesodérmica se conserva delgada y se conoce como placa lateral. Con la aparición y la coalescencia de cavidades intercelulares en la placa lateral, este tejido se divide en dos hojas (FIGURA 17C): a) una capa que tiene

continuidad con el mesodermo que cubre el amnios, la capa mesodérmica somática o parietal y b) otra capa que muestra continuidad con el mesodermo que cubre el saco vitelino, la capa mesodérmica esplácnica o visceral. Unidas, estas capas revisten una cavidad recién formada, la cavidad intraembrionaria, con comunicación con la cavidad extraembrionaria a cada lado del embrión. El mesodermo intermedio conecta al mesodermo paraxial con el de la placa lateral (**FIGURA 17B**).

### **Mesodermo paraxial**

Al inicio de la tercera semana el mesodermo paraxial comienza a organizarse en segmentos. Estos elementos, conocidos como somitómeros, aparecen en primer lugar en la porción cefálica del embrión, y su formación desciende en dirección céfalo-caudal. Cada somitómero está constituido por células mesodérmicas dispuestas en espirales concéntricas en torno al centro de la estructura. En la región de la cabeza, los somitómeros se forman en relación con la segmentación de la placa neural para constituir neurómeras, y contribuyen al mesénquima de la cabeza. Desde la región occipital hasta la caudal, los somitómeros se organizan en somitas. El primer par de somitas aparece en la región occipital del embrión, cerca del día 20 del desarrollo (**FIGURA 6**). A partir de ahí, surgen somitas nuevos en secuencia cráneo-caudal (**FIGURA 6-10**) a una velocidad aproximada de tres pares por día hasta el final de la quinta semana, en que existen de 42 a 44 pares (**FIGURA 6-14**). Cada somita forma su propio esclerotoma (el componente tendinoso, cartilaginoso y óseo), su propio miotoma (que provee el componente muscular segmentario) y su propio dermatoma, que integra la dermis de la espalda. Cada miotoma y dermatoma cuenta también con su propio componente nervioso segmentario.



## Mesodermo intermedio

El mesodermo intermedio, que conecta temporalmente al mesodermo paraxial con la placa lateral (**FIGURA 17B y D**), se diferencia en las estructuras urogenitales. En las regiones cervical y torácica superior da origen a cúmulos de células segmentarias (los futuros nefrotomas), mientras que en sentido caudal forma una masa no segmentada de tejido, el cordón nefrónico. Las unidades excretoras del sistema urinario y las gónadas se originan de este mesodermo intermedio, que muestra segmentación sólo en algunas regiones.

## Mesodermo de la placa lateral

El mesodermo de la placa lateral se divide en capas: parietal (somática) y visceral (esplácnica), que revisten la cavidad intraembrionaria y rodean los órganos, respectivamente (**FIGURA 18**). El mesodermo de la capa parietal, en unión con el ectodermo suprayacente, crea los pliegues de la pared lateral del cuerpo (**FIGURA 18A**). Estos pliegues junto con los de la cabeza (cefálicos) y los de la cola (caudales) cierran la pared ventral del cuerpo. La capa parietal del mesodermo de la placa lateral forma entonces la dermis de la piel de la pared del cuerpo y las extremidades, los huesos y el tejido conectivo de las extremidades, así como el esternón. Además, las células precursoras del esclerotoma y del músculo migran hacia el interior de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral para constituir los cartílagos costales, los músculos de las extremidades y la mayor parte de los músculos de la pared del cuerpo. La capa visceral del mesodermo de la placa lateral junto con el endodermo embrionario integra la pared del tubo intestinal (**FIGURA 18B**). Las células mesodérmicas de la capa parietal que rodea la cavidad extraembrionaria forman las membranas serosas, que cubrirán las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica, y secretarán

líquido seroso. Las células mesodérmicas de la capa visceral dan origen a una membrana serosa delgada en torno a cada órgano.

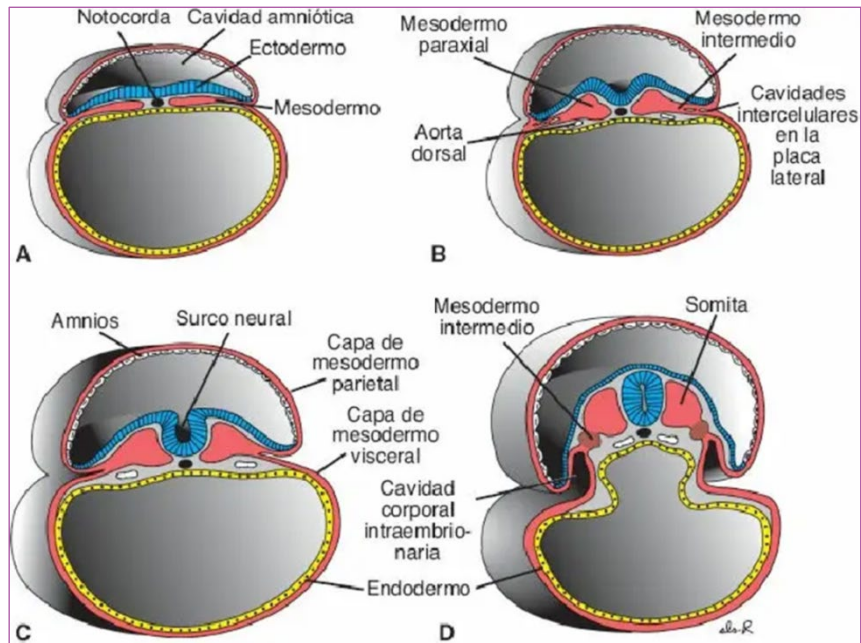


FIGURA 17. EVOLUCIÓN DE LA HOJA MESODÉRMICA EN CORTES TRANSVERSALES

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

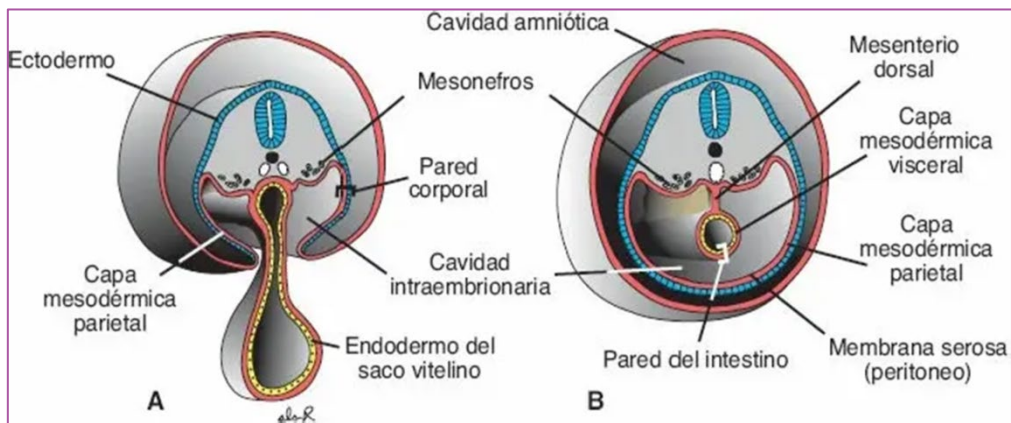


FIGURA 18. A: CORTE TRANSVERSAL DE EMBRIÓN DE 21 DÍAS EN LA REGIÓN DEL MESONEFROS, MOSTRANDO LAS CAPAS PARIETAL Y VISCERAL DEL MESODERMO. LAS CAVIDADES INTRAEMBRIONARIAS SE COMUNICAN CON LA CAVIDAD EXTRAEMBRIÓNICA O CORIÓNICA. B: CORTE AL FINAL DE LA CUARTA SEMANA. EL MESODERMO PARIETAL Y EL ECTODERMO SUPRAYACENTE FORMAN LA PARED VENTRAL Y LATERAL DEL CUERPO. ADEMÁS, ENCONTRAMOS EL PERITONEO

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

## Sangre y vasos sanguíneos

Las células hemáticas y los vasos sanguíneos también se originan a partir del mesodermo. Los vasos sanguíneos se forman mediante dos mecanismos: vasculogénesis, en que los vasos surgen a partir de islotes sanguíneos (FIGURA 19), y angiogénesis, que implica la gemación a partir de vasos ya existentes. Los primeros islotes sanguíneos aparecen en el mesodermo rodeando la pared del saco vitelino a las tres semanas de desarrollo, y poco después en el mesodermo de la placa lateral y otras regiones (FIGURA 20). Estos islotes derivan de células mesodérmicas que son inducidas para producir hemangioblastos, un precursor común en la formación de vasos sanguíneos y células hemáticas.

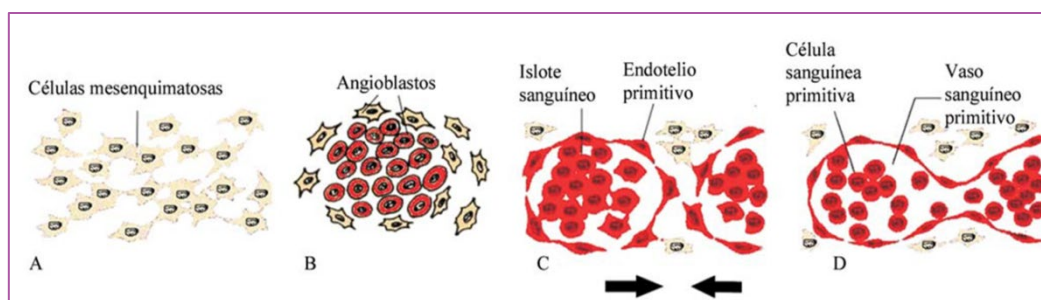


FIGURA 19. ESTADÍOS EN LA FORMACIÓN DE LOS VASOS Y LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS PRIMITIVAS

TOMADO DE VALDÉS VALDÉS<sup>(1)</sup>

Las primeras células hemáticas que se originan en los islotes sanguíneos en la pared del saco vitelino son transitorias. Las células troncales hematopoyéticas definitivas derivan del mesodermo que circunda la aorta en un sitio cercano al riñón mesonéfrico en desarrollo. Estas células colonizan el hígado, convirtiéndose en el órgano hematopoyético principal del embrión y del feto desde casi el segundo hasta el séptimo mes de gestación. Luego las células troncales descendientes del hígado colonizan la médula ósea, el tejido

hematopoyético definitivo, durante el séptimo mes de la gestación; desde ese momento el hígado pierde su función hematopoyética.

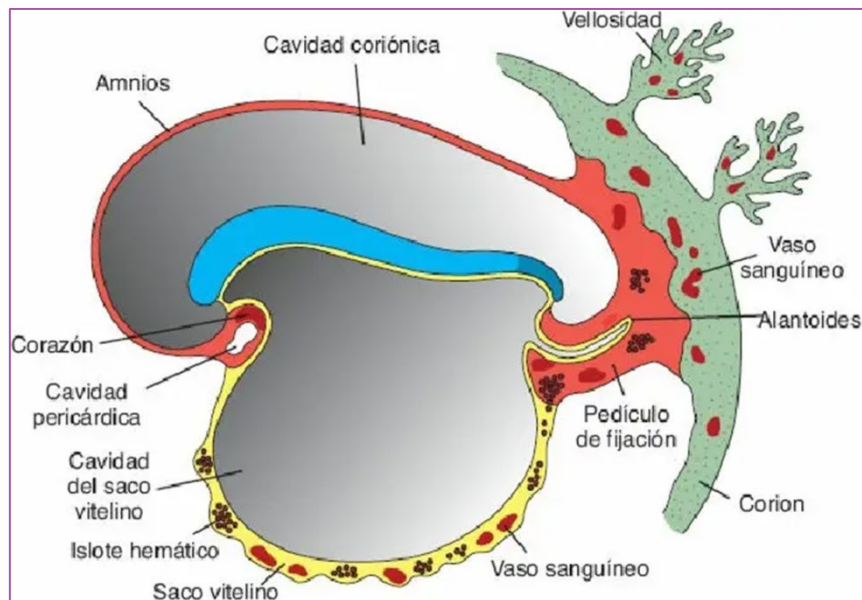


FIGURA 20. FORMACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS EXTRAEMBRIONARIOS EN LAS VELLOSIDADES, EL CORION, EL PEDÍCULO DE FIJACIÓN Y LA PARED DEL SACO VITELINO EN UN EMBRIÓN DE 19 DÍAS

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

## Derivados de la capa germinativa endodérmica

El tubo digestivo es el sistema orgánico principal derivado de la capa germinal endodérmica. Esta capa germinal cubre la superficie ventral del embrión y constituye el techo del saco vitelino (FIGURA 21). Con el desarrollo y crecimiento de las vesículas cerebrales el disco embrionario empieza a sobresalir hacia la cavidad amniótica. En ese momento la elongación del tubo neural lleva al embrión a flexionarse para adoptar la posición fetal (FIGURA 21C). De forma sincrónica se establecen los dos pliegues de la pared lateral del cuerpo, que de igual modo se movilizan en esa dirección para cerrar la pared ventral del cuerpo (FIGURA 21D).

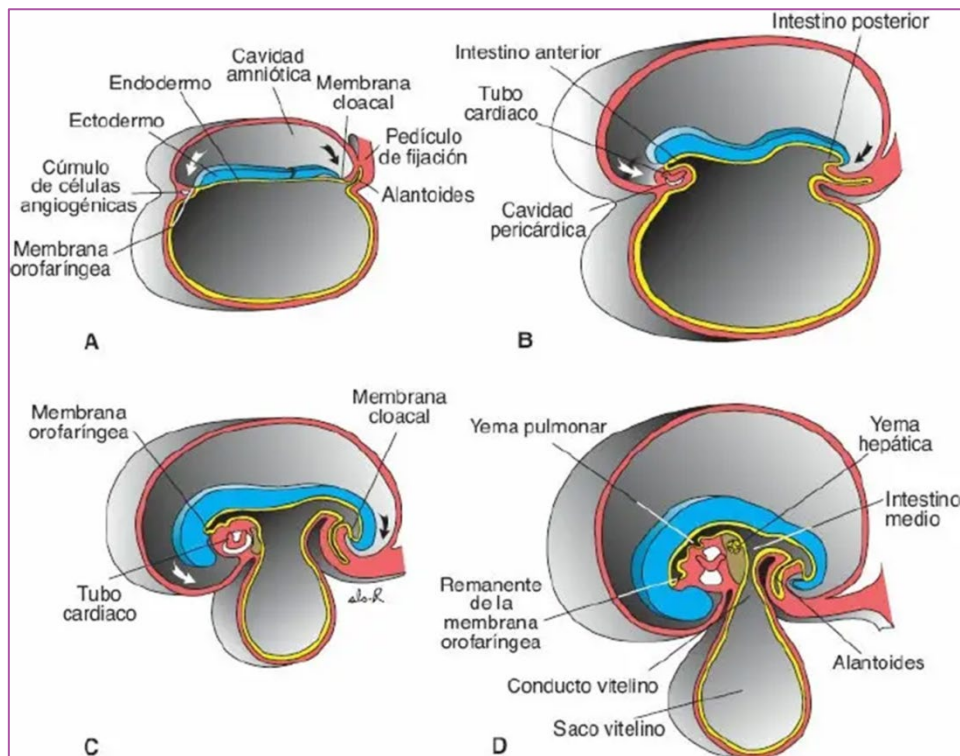


FIGURA 21. CORTES SAGITALES EN EMBRIONES EN DISTINTAS FASES DE DESARROLLO PARA MOSTRAR EL PLEGAMIENTO CEFALOCAUDAL Y SU EFECTO SOBRE LA POSICIÓN DE LA CAVIDAD CUBIERTA POR ENDODERMO.

FLECHAS: PLEGUES CEFÁLICO Y CAUDAL

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

Con los plegamientos de la cabeza, la cola y los dos laterales en dirección ventral arrastran al amnios, de manera tal que el embrión se ubica en el interior de la cavidad amniótica. La pared ventral del cuerpo se cierra por completo, menos en la región umbilical, en donde persisten unidos el pedículo de fijación y el saco vitelino (FIGURA 21D).

La consecuencia de la falta de cierre de los pliegues laterales del cuerpo son los defectos de la pared ventral del cuerpo como por ejemplo el onfalocele (FIGURA 22), gastrosquisis (FIGURA 23), etc.



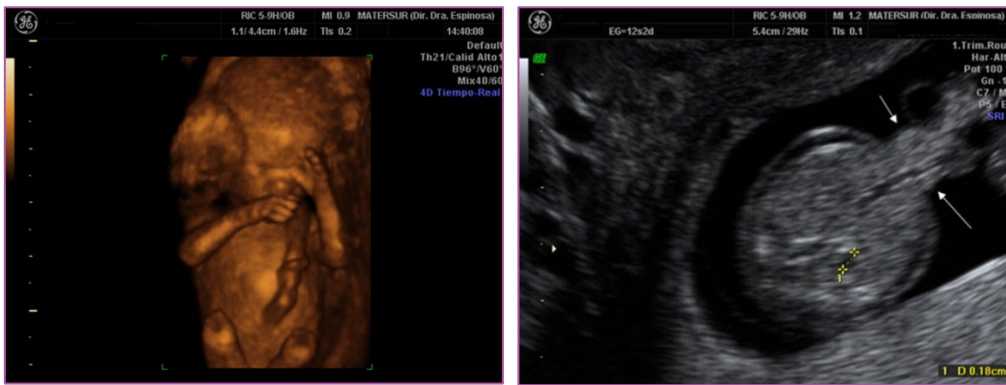


FIGURA 22. FETO CON PARED ABDOMINAL ÍNTEGRA EN US 4D Y FETO CON ONFALOCELE (FLECHAS DELGADAS) EN UN CORTE TRANSVERSAL A NIVEL ABDOMINAL, AMBOS DE 12 SEMANAS

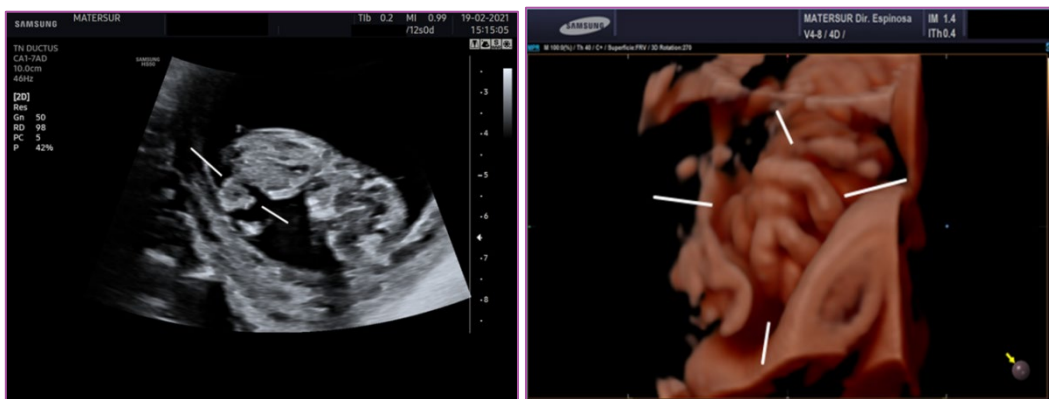


FIGURA 23. FETOS CON GASTROSQUISIS A LAS 12 SEMANAS Y LAS 28 SEMANAS POR US

Producto del crecimiento céfalo-caudal y del cierre de los pliegues de la pared lateral del cuerpo, una porción cada vez mayor de la capa germinal endodérmica se incorpora al cuerpo del embrión para conformar el tubo intestinal. Éste se divide en tres regiones: intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. El intestino medio se comunica con el saco vitelino mediante un pedículo grueso llamado conducto vitelino. En su extremo cefálico, el intestino anterior está limitado temporalmente por una membrana ectoendodérmica denominada membrana orofaríngea. Esta membrana separa al estomodeo, la cavidad bucal primitiva derivada del ectodermo, de la faringe, una parte del intestino anterior que se forma a

partir del endodermo. Durante la cuarta semana, la membrana orofaríngea se rompe, con lo que queda establecida la comunicación entre la cavidad bucal y el intestino primitivo (FIGURA 24). El intestino posterior también termina de manera temporal en una membrana ectoendodérmica, la membrana cloacal (FIGURA 24). Esta membrana separa la parte superior del conducto anal, que deriva del endodermo, y su porción inferior, llamada proctodeo, que se forma a partir de una invaginación cubierta por endodermo. La membrana se rompe durante la séptima semana para crear el orificio del ano.

Otro resultado importante del crecimiento céfalo-caudal y del plegamiento lateral es la incorporación parcial del alantoides al cuerpo del embrión, en el que forma la cloaca. La región distal del alantoides permanece en el pedículo de fijación. Para la quinta semana, el conducto del saco vitelino, el alantoides y los vasos umbilicales quedan limitados a la región umbilical (FIGURA 24). La función del saco vitelino es incierta. Pudiera actuar como órgano de la nutrición durante las fases más tempranas del desarrollo, antes de la formación de los vasos sanguíneos. También aporta algunas de las primeras células de la sangre, no obstante esta función es fugaz. Una de sus funciones principales es albergar a las células germinales que residen en su pared posterior y más tarde migran hacia las gónadas para formar a los precursores de óvulos y espermatozoides.

De este modo, la capa germinal endodérmica genera al inicio el revestimiento epitelial del intestino primitivo y las porciones intraembrionarias del alantoides y del conducto vitelino. Al proseguir el desarrollo, el endodermo da origen a las estructuras siguientes: el epitelio del aparato respiratorio, el parénquima de las glándulas tiroideas y paratiroides, el hígado y el páncreas, el estroma reticular de las amígdalas

y el timo, el epitelio de la vejiga urinaria y la uretra, el epitelio de la cavidad timpánica y del conducto auditivo.

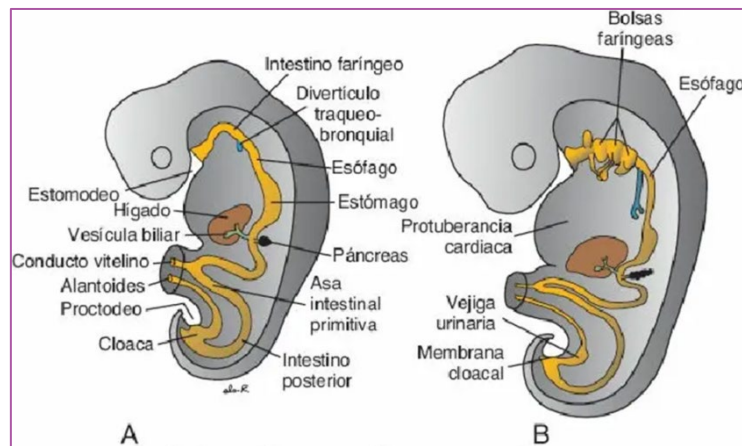


FIGURA 24. CORTES SAGITALES DE EMBRIONES CON LOS DERIVADOS DEL ENDODERMO. A: BOLSAS FARÍNGEAS, REVESTIMIENTO EPITELIAL DE YEMAS PULMONARES Y TRÁQUEA, HÍGADO, VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS. B: LA VEJIGA DERIVA DE LA CLOACA Y AÚN SE COMUNICA CON EL ALANTOIDES

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

## Procesos en el desarrollo embrionario

El desarrollo embrionario está dado por el crecimiento y el aumento de la complejidad de las estructuras y de las funciones. Los procesos que se llevan a cabo este desarrollo son la multiplicación, el crecimiento, la diferenciación y la migración celulares. Las células al inicio son pluripotenciales, para seguir más de una vía de desarrollo. A medida que ocurre la diferenciación y diversificación, sus funciones se restringen.

El otro punto fundamental en embriología es la interacción entre los tejidos durante el desarrollo. Las interacciones que en el curso del desarrollo originan una modificación en al menos uno de los elementos que interactúan se denominan inducciones. Ejemplos hay muchos. Tenemos el desarrollo del riñón, el esbozo del uréter (yema ureteral del



mesonefros) induce la formación de túbulos en el mesodermo metanéfrico. A su vez, el mesodermo metanéfrico induce la ramificación del divertículo con el desarrollo de los túbulos colectores y de los cálices renales.

Todos estos procesos tienen una regulación molecular donde existen las señales inductoras, la vía intracelular transductora de las señales y factores de transcripción mediadores de dicha respuesta.

Los factores que participan en el desarrollo humano son los genéticos, citoplasmáticos y ambientales (epigenética). Si bien escapa al objetivo de esta obra, los patrones y genes que participan en la regulación molecular, debemos saber que la información genética es el factor más importante en el control del desarrollo. Una interconexión en esta delicada cadena de sucesos puede originar algún defecto congénito.

### **Aspecto externo durante el segundo mes**

En el final de la cuarta semana, el embrión posee alrededor de 28 somitas, las principales características externas son los somitas y los arcos faríngeos (FIGURA 25). Por ello, la edad del embrión suele expresarse en función de los somitas. Como el conteo de los somitas se hace más difícil durante el segundo mes del desarrollo, la edad se relaciona entonces con la longitud cefalocaudal (LCC) y se expresa en milímetros. La LCC corresponde a la medida entre el vértex del cráneo y el punto medio entre los ápices de las nalgas.

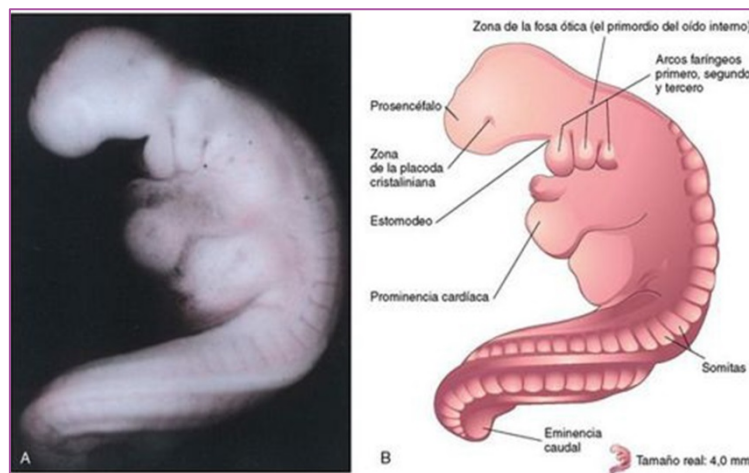


FIGURA 25. VISTA LATERAL DE UN EMBRIÓN HUMANO DE 28 SOMITAS. LAS CARACTERÍSTICAS EXTERNAS PRINCIPALES SON LOS ARCOS FARÍNGEOS Y LOS SOMITAS

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

El aspecto exterior del embrión se transforma en el segundo mes por el aumento del tamaño del polo cefálico y la formación de las extremidades y de la cara. Al inicio de la quinta semana aparecen las yemas en forma de paleta de las extremidades superiores e inferiores. Las superiores se localizan cerca de la protuberancia pericárdica, desde el nivel del cuarto somita cervical hasta los primeros somitas torácicos. Las yemas de las extremidades inferiores aparecen luego, por debajo del anclaje del cordón umbilical, a la altura de los somitas lumbares y sacros superiores.

Posteriormente aparecen los surcos, o radios, primero en la región de la mano y luego en los pies. Durante este proceso, una segunda constricción divide la región proximal de las yemas en dos segmentos y pueden reconocerse así las tres partes que caracterizan a las extremidades del adulto (FIGURA 26).

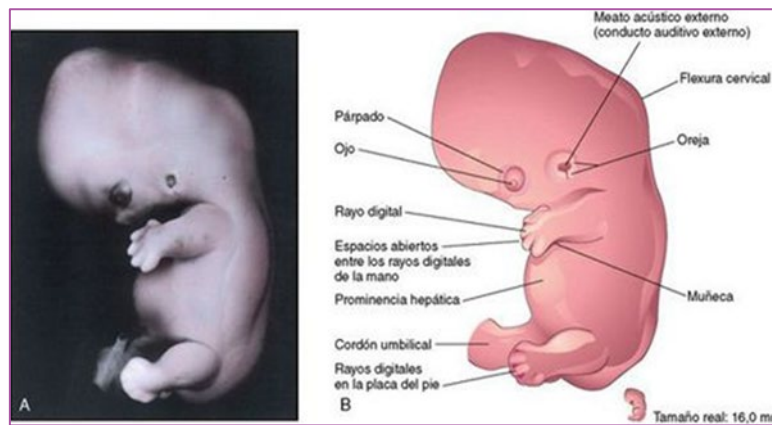


FIGURA 26. VISTA LATERAL DE UN EMBRIÓN EN ESTADIO 19 DE CARNEGIE, DE 48 DÍAS

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

## Placentación

Placentación es la *convergencia funcional entre los tejidos fetales y maternos con el objetivo de producir intercambios fisiológicos.*

### Membranas fetales y placenta

La placenta es el órgano principal donde se realiza el intercambio de gases y nutrientes entre el útero y el feto. Su desarrollo comienza en el cuarto día de gestación. Es el primer tejido que se diferencia. En el blastocisto, las células periféricas se transforman en trofoblasto (FIGURA 27). El desarrollo trofoblástico depende de los genes que se expresan por parte paterna. La diferenciación del trofoblasto en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto es posterior (FIGURA 28). El sincitiotrofoblasto causa erosión de los tejidos maternos, y el citotrofoblasto contribuye a la penetración posterior. El sincitio avanza y rodea los capilares del endometrio, los que formarán las futuras lagunas, promotoras del espacio intervelloso. Este espacio, a su vez, se comunica con el sistema vascular

materno. El trofoblasto y el endometrio, que pasa denominarse *decidua* en la gestación, estarán íntimamente relacionados.

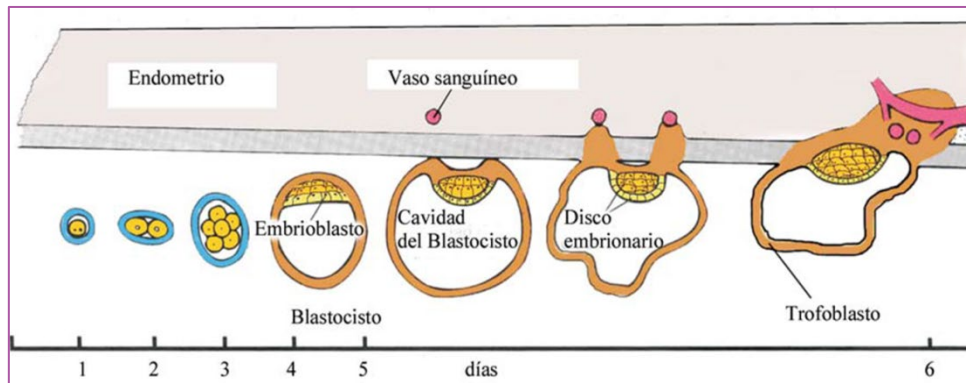


FIGURA 27. DESARROLLO DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA E INICIO DE LA IMPLANTACIÓN

TOMADO DE VALDES VALDES<sup>(1)</sup>

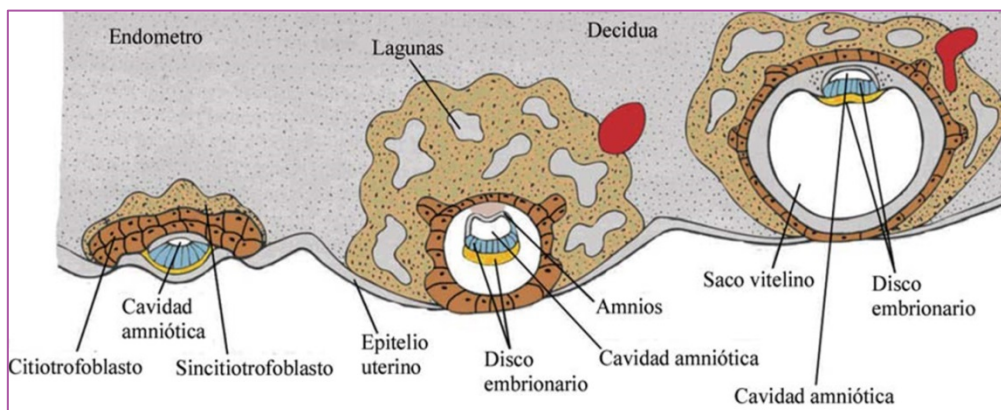


FIGURA 28. DIFERENTES ESTADIOS DURANTE LA IMPLANTACIÓN TOTAL EN EL ENDOMETRIO Y DIFERENCIACIÓN DEL TROFOBLASTO

TOMADO DE VALDES VALDES<sup>(1)</sup>

El trofoblasto tiene la función endocrina de secreción de hormonas esteroideas y de proteínas, así como el transporte de inmunoglobulinas y nutrientes, y la prevención del rechazo materno hacia el embrión. El sincitiotrofoblasto es el regulador principal de transporte y el sitio de síntesis de las hormonas placentarias, la gonadotropina coriónica humana,

la somatotropina coriónica, el lactógeno placentario (LPh) y hormonas esteroides.

Luego de la implantación el trofoblasto, se diferencia en veloso y extraveloso, ambos con funciones diferentes. El trofoblasto veloso (TV) dará origen a las vellosidades coriónicas; mientras que el extraveloso (TEV) migra a la decidua, miometrio y arterias espirales de la madre.<sup>(6)</sup>

La característica del citotrofoblasto extraveloso es que no expresa moléculas HLA II clásicas (las que vemos en transplantes alogénicos, estas moléculas son altamente inmunogénicas); tampoco expresan moléculas HLA I clásicas. Expresan entre ellos el HLA-G, el primer gen de HLA observado en los tejidos placentarios y es el que más se produce en la interfase materno-fetal. Su polimorfismo es limitado, a diferencia de las moléculas HLA-I clásicas; esta limitación es lo que permite la tolerancia del aloinjerto fetal. La expresión de HLA-G y HLA-C por las células del citotrofoblasto extraveloso y su reconocimiento por las células *natural killer* (NK) a través de sus receptores KIR previene la citotoxicidad inducida por las NK.<sup>(6)</sup>

Al inicio de la tercera semana, el trofoblasto se caracteriza por la presencia de vellosidades primarias constituidas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa sincitial (**FIGURA 29A**). Posteriormente, las células mesodérmicas invaden el núcleo de las vellosidades primarias y crecen en dirección hacia la decidua. Esta estructura se denomina vellosidad secundaria (**FIGURA 29B**). Finalizando la tercera semana, las células mesodérmicas que se encuentran en el centro de la vellosidad comienzan a diferenciarse en células sanguíneas y vasos sanguíneos pequeños, y dan origen al sistema capilar veloso. La vellosidad pasa entonces a la vellosidad terciaria o vellosidad placentaria definitiva (**FIGURA 29C**). Los capilares dentro de la vellosidad terciaria se

comunican con los capilares en desarrollo del mesodermo de la placa coriónica y el pedículo de fijación (FIGURA 30). Estos vasos sanguíneos, a su vez, hacen contacto con el sistema circulatorio intraembrionario, de modo que conectan a la placenta y al embrión. Así, cuando el corazón comienza a latir en la cuarta semana de desarrollo, el sistema de vellosidades está listo para dar al embrión una provisión apropiada de nutrientes esenciales y oxígeno.

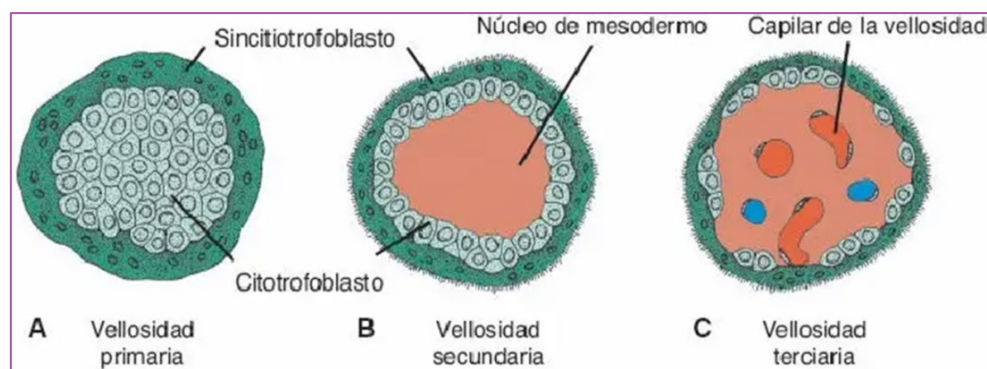


FIGURA 29. CORTES TRANSVERSALES DEL DESARROLLO DE LAS VELLOSIDADES. A: VELLOSIDAD PRIMARIA CON EJE DE CÉLULAS TROFOBLÁSTICAS CUBIERTO POR UNA CAPA DE SINCITIO. B: VELLOSIDAD SECUNDARIA CON UN EJE DE MESODERMO CUBIERTO POR LAS CAPAS DE CÉLULAS DEL CITOTROFOBLASTO, Y ESTAS CUBIERTAS POR OTRA DE SINCITIO. C: MESODERMO DE LA VELLOSIDAD TERCIARIA, CON VARIOS CAPILARES Y VÉNULAS

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

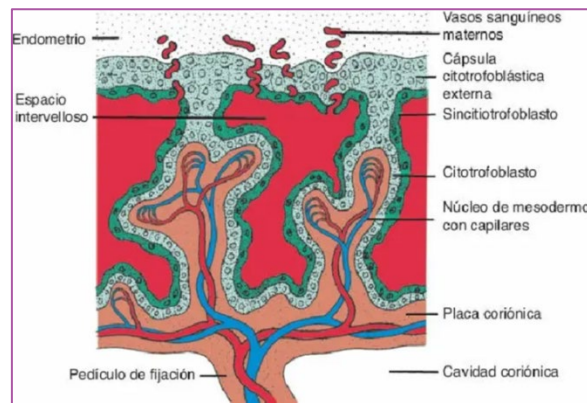


FIGURA 30. CORTE DE UNA VELLOSIDAD AL FINAL DE LA CUARTA SEMANA DEL DESARROLLO. EL ESPACIO INTERVELLOSO TIENE LA SANGRE MATERNA. LOS CAPILARES UBICADOS DENTRO DE LAS VELLOSIDADES ENTRAN EN CONTACTO CON LOS VASOS SANGUÍNEOS DE LA PLACA CORIÓNICA Y DEL PEDÍCULO DE FIJACIÓN, QUE A SU VEZ ESTÁN CONECTADOS CON LOS VASOS SANGUÍNEOS INTRAEMBRIONARIOS

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

Mientras, las células del citotrofoblasto de estas vellosidades ingresando progresivamente al sincicio suprayacente para alcanzar el endometrio materno. Las vellosidades que se extienden desde la placa coriónica hasta la decidua basal se denominan *vellosidades troncales* o de anclaje. Las que se ramifican de las paredes laterales de las vellosidades troncales se denominan *vellosidades libres* (terminales), y por ellas se intercambiarán los nutrientes y otros elementos. Además, la cavidad coriónica crece, y para el día 19 o 20 el embrión está unido a su cápsula trofoblástica por un pedículo de fijación (FIGURA 31). El pedículo de fijación (el futuro cordón umbilical) forma la conexión entre la placenta y el embrión. Los capilares dentro de las vellosidades se comunican con el corazón fetal a través de los vasos umbilicales.

Las vellosidades se disponen alrededor de todo el corion durante el periodo embrionario. Posteriormente, en el periodo fetal temprano, persisten sólo las del polo embrionario, que están en relación con la decidua basal, mientras que las demás involucionan. Se conformarán así el



*corion frondoso* y el *corion liso*, respectivamente. La decidua en relación con el corion frondoso se denomina *decidua basal*, y consiste en una capa compacta de células grandes, las células deciduales, con abundancia en lípidos y glucógenos. Esta capa decidual está íntimamente conectada al corion, y la del polo opuesto es la *decidua capsular* (FIGURA 32 y 33). El resto de la decidua, que no se encuentra en contacto directo con el corion, se denomina *decidua parietal*. Con el desarrollo ulterior, la decidua capsular se pone en contacto con la decidua parietal del lado opuesto, obliterando virtualmente la cavidad uterina. Por ello la única porción del corion que participa en el proceso de intercambio es el frondoso, el cual, junto con la decidua basal forman la placenta. Asimismo, la unión del amnios y del corion forman la membrana amniocoriónica que oblitera la cavidad coriónica.

En el lado fetal, la placenta está limitada por la placa coriónica, y en el lado materno por la placa decidual. En la zona de unión, las células deciduales y el trofoblasto se entremezclan con presencia de células gigantes sincitiales y abundante material amorfo extracelular (membrana de Nitabuch). Durante el cuarto y quinto mes, la decidua forma un número de tabiques deciduales. Estos tabiques poseen un eje de tejido materno, con una cubierta de células sincitiales, así todo el tiempo la capa sincitial aparta la sangre materna en los espacios intervellosos del tejido fetal de las vellosidades. Como resultado de la formación de estos tabiques, la placenta se divide en un número variable de compartimientos, entre 14 y 22, conocidos como cotiledones, los cuales son la unidad anatómica de ésta.

Como resultado del crecimiento continuo del feto y la expansión del útero, la placenta también aumenta. Su ampliación en superficie va pareja con el útero en expansión y llega a cubrir aproximadamente de 15 a 30 %



de la superficie interna de este. El incremento en grosor de la placenta resulta por la arborización de las vellosidades existentes y no es causada por penetración ulterior en los tejidos maternos. La superficie vellosa total de la placenta se estima en unos 10 m<sup>2</sup>, lo que permite una zona amplia para el intercambio maternofetal (FIGURA 34).

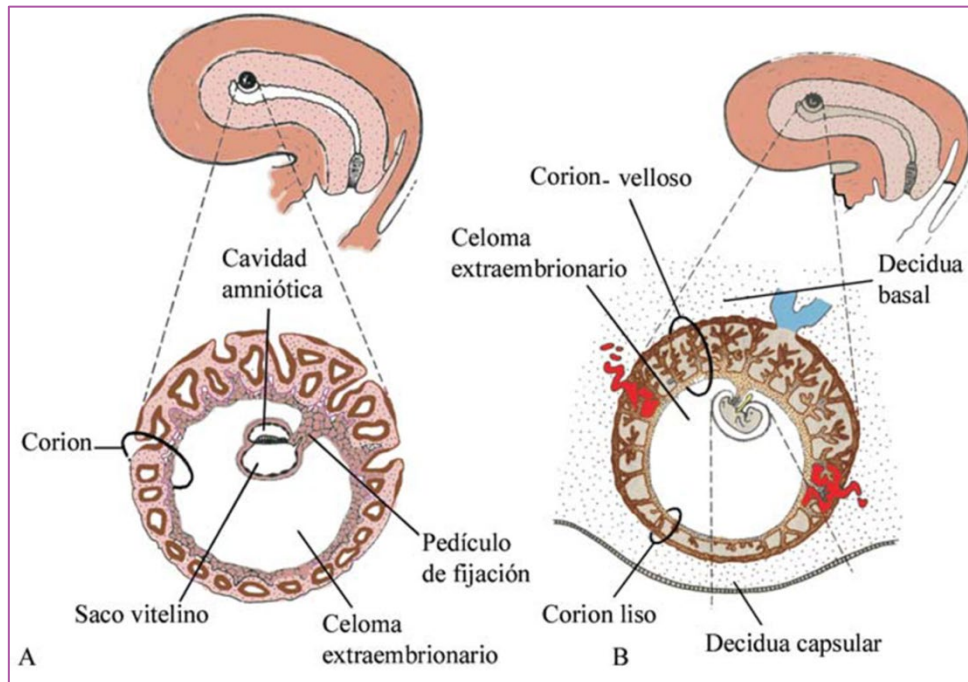


FIGURA 31. ESTADIOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS MEMBRANAS FETALES

TOMADO DE VALDES<sup>(1)</sup>

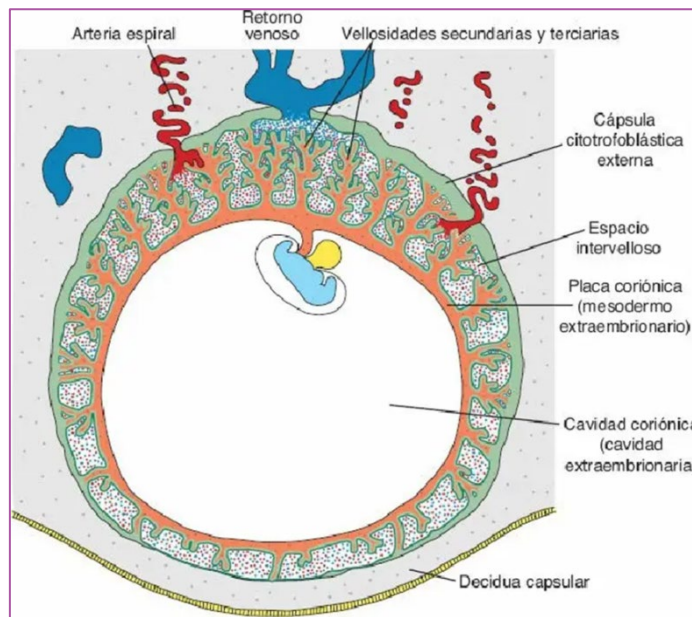


FIGURA 32. CAVIDAD CORIÓNICA

TOMADO DE SADLER<sup>(2)</sup>

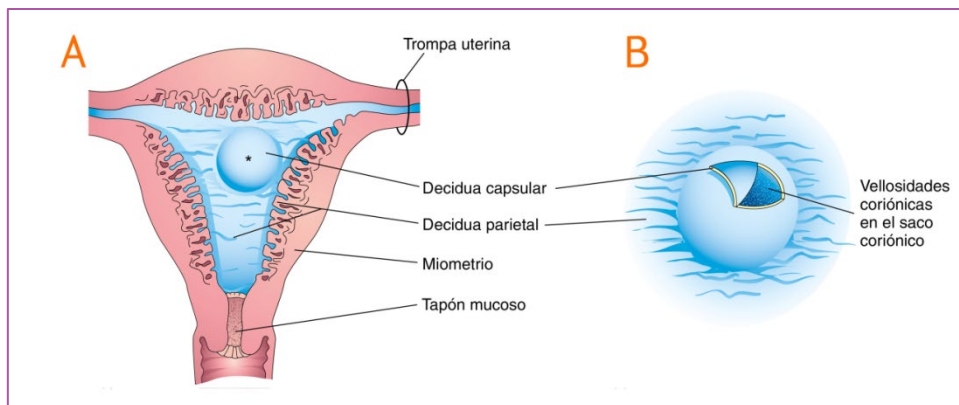


FIGURA 33. A: ÚTERO. RELACIÓN DE LAS DECIDUAS. B: AMPLIACIÓN DE LA RELACIÓN DEL SACO

TOMADO DE MOORE<sup>(7)</sup>

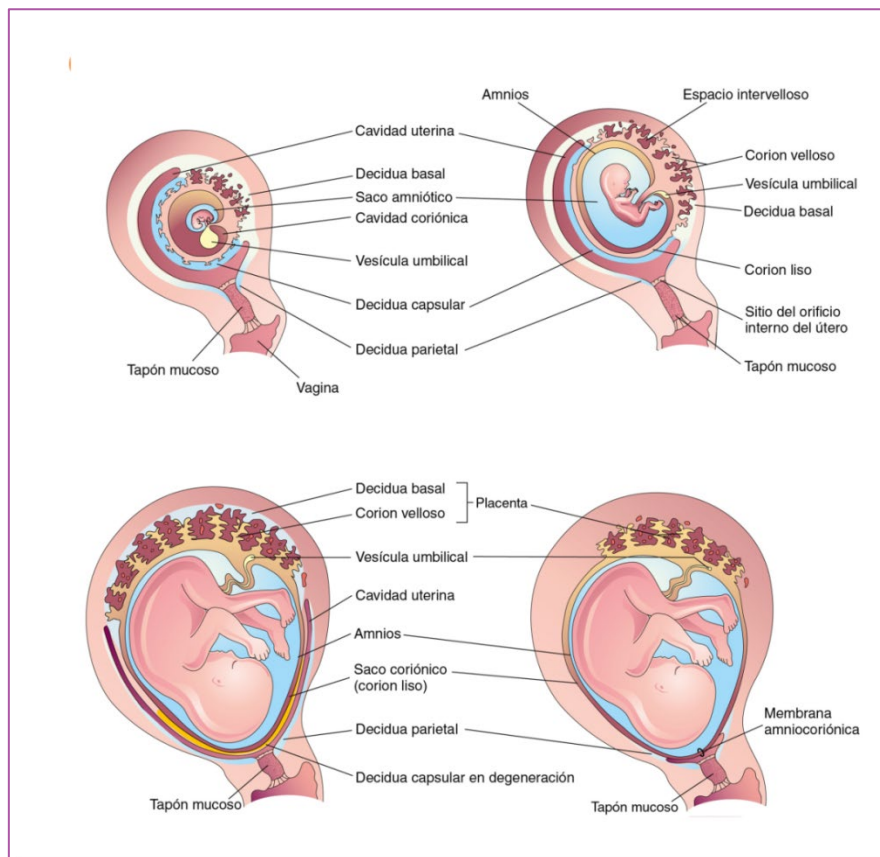


FIGURA 34. DESARROLLO DE LA PLACENTA Y LAS MEMBRANAS EN LOS TRES TRIMESTRES

TOMADO DE MOORE<sup>(3)</sup>

El trofoblasto endovascular proveniente del trofoblasto extraveloso (TEV) invade y remodela las arterias uteroplacentarias (espirales) en el interior del endometrio y en parte del miometrio. La remodelación arterial (pérdida de la capa media y sustitución del endotelio por células del TEV) suministra la perfusión placentaria constante por parte de la sangre materna, sin el obstáculo de las moléculas vasoactivas del endotelio. La invasión escasa por parte de las células del TEV, con una perfusión placentaria insuficiente, es el fundamento patogénico de la preeclampsia y el de ciertas formas de restricción de crecimiento del feto (RCF).

La remodelación trofoblástica en el territorio vascular materno conseguimos objetivarla con el estudio Doppler. Haremos un breve repaso

de él. La vascularización uterina se encuentra integrada fundamentalmente por dos redes arteriales y una red venosa:

- **Red arterial de distribución:** se denomina así por estar constituida por un tramo vascular invariable y cuya única función es el aporte nutricional. Esta red incluye las arterias uterinas y sus ramas miometriales: arterias arcuatas y radiales. En el trayecto uterino, la arteria uterina, origina las arterias arcuatas, entre 8 y 24,<sup>(8, 9)</sup> las cuales penetran el tercio externo del miometrio, discurren en forma paralela a la superficie uterina y se anastomosan en la línea media, con las contralaterales. Las arterias arcuatas originan las arterias radiales, siguiendo un trayecto perpendicular al miometrio, hasta su tercio medio.
- **Red arterial funcional:** llamada así por estar sometida a las variaciones cíclicas de las distintas situaciones funcionales. Las arterias que participan en esta red son las espiraladas y las basales, ambas originadas por las arterias radiales. Las arterias espiraladas (alrededor de 200) irrigan el tercio interno del miometrio y el endometrio y en el embarazo la decidua y el espacio intervelloso. Las arterias basales irrigan el endometrio basal.

## Adaptación vascular a la gestación

Todas las adaptaciones específicas para el embarazo comienzan el primer día del ciclo menstrual, y a partir de entonces se suceden ininterrumpidamente con un mismo propósito: *anidar al huevo*.

## Adaptación a la gestación

El crecimiento del feto depende directamente del adecuado aporte de sangre materna al espacio intervelloso. El aporte sanguíneo a la placenta y al feto a término debe incrementarse hasta diez veces con respecto al útero no gestante.

Se deben establecer modificaciones en la red vascular uterina y su circulación para lograr el aumento del flujo arterial de 50 ml/min en el embarazo precoz hasta 500 a 700 ml/min al final de la gestación.<sup>(10)</sup>

El resultado final es la conversión de las arterias espirales uterinas del lecho placentario en las arterias útero-placentarias, que son vasos tortuosos, distendidos que desembocan directamente en el espacio intervelloso. De esta forma se consigue una reducción significativa de las resistencias vasculares del lecho placentario, con el consiguiente aumento de flujo sanguíneo a su través.

Estas modificaciones afectan al calibre, a la disposición de los vasos y a su estructura histológica.

## Cambios histológicos: invasión trofoblástica

Estos cambios, en resumen, derivan de la interacción del citotrofoblasto con las arterias espirales de la decidua y del segmento miometrial del lecho placentario y en la porción distal de las arterias radiales. A este proceso se le ha denominado *invasión trofoblástica*.

**Fenómeno de tapping:**<sup>(11)</sup> desde la implantación, el trofoblasto penetra en profundidad en el lecho decidual, destruyendo las glándulas, el estroma y las paredes arteriales a su paso. Al principio, el endotelio vascular está preservado, pero después, tiene lugar la apertura de brechas a intervalos. A este proceso se le denomina «*tapping*». Las células

trofoblásticas pueden encontrarse en la luz de las arterias espiraladas desde la sexta semana.

Una de las teorías explica que, como consecuencia del aumento del espacio intervelloso dado por el incremento de las ramificaciones vellositarias, hay «tapones» de células trofoblásticas en muchas partes terminales de las arterias espiraladas. Estos nunca llegan a obstruir completamente la luz de las arterias. Así se consigue la entrada de sangre en el espacio intervelloso a una presión progresivamente mayor en forma continua desde el primer trimestre.<sup>(12)</sup>

Existen evidencias apoyadas en estudios morfológicos, histeroscopías, perfusión en piezas de histerectomía, con embarazo *in situ*, estudios Doppler/ultrasonido en placenta de embarazos tempranos que indican que el flujo sanguíneo no ocurre hasta la finalización del primer trimestre, aproximadamente a las diez semanas. En este momento se disgregan los «tapones» de trofoblasto que existen en las terminales de las arterias espiraladas y así se logra una libre comunicación entre ellas con la placenta. La forma de disiparse es desde la periferia hacia el centro de la placenta. La función de los tapones es la prevención del continuo flujo en el espacio intervelloso, ya que en las primeras semanas el embrión y los tejidos como las membranas placentarias necesitan para desarrollarse un escaso aporte de O<sub>2</sub> y así minimizar el daño que pueden ocasionar los radicales libres. El líquido que baña el espacio intervelloso estaría comunicado con el espacio extracelómico<sup>(13)</sup> (FIGURA 35 y 36).



FIGURA 35. ESPACIO EXTRACELÓMICO (C) Y MEMBRANA AMNIÓTICA (FLECHAS DELGADAS)

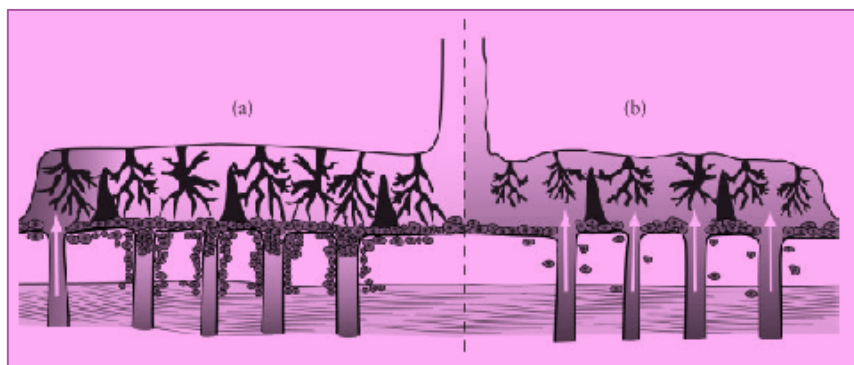


FIG.URA 36. A: PLACENTA NORMAL 1<sup>ER</sup> TRIMESTRE (TAPONES TROFBLÁSTICOS) Y B: EN EL ABORTO (AUSENCIA DEL MOLDEADO Y DE LOS TAPONES TROFBLÁSTICOS) INGRESO DEL FLUJO MATERNO

TOMADO DE JAUNIAUX<sup>(13)</sup>

**SCHAAPS** y cols. cambian el concepto en la vascularización uteroplacentaria. Según sus investigaciones, el trofoblasto luego de la implantación induce los cambios vasculares, primero en el endometrio y luego en el miometrio adyacente. Este estímulo provoca la formación de una rica y densa red vascular intramiometrial que contacta la placa basal. Estos *shunts* arteriovenosos fueron demostrados por anatomía (vasculatura uteroplacentaria, piezas de histerectomía y Doppler color en lecho placentario) y funcionalmente (hallazgo de gradiente de O<sub>2</sub> entre la sangre venosa de la uterina y el espacio intervelloso). Esta investigación



propone el cambio del modelo clásico de circulación «en serie» (arteria uterina-arterias arcuatas-radiales-espiraladas-espacio intervelloso-venas uterinas) por un modelo «en paralelo» donde el espacio intervelloso está en comunicación con la red o *shunts* arteriovenosos. Esta red protege la circulación fetal de los eventos hipertensivos y así las células rojas maternas circularían más lentamente y facilitarían el intercambio gaseoso en el espacio intervelloso<sup>(14)</sup> (FIGURA 37).

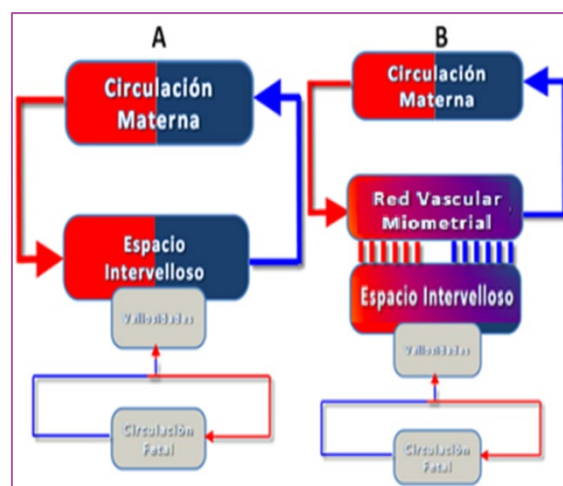


FIGURA 37. COMPARACIÓN CON EL MODELO CLÁSICO DE VASCULARIZACIÓN UTEROPLACENTARIA. A: MODELO CLÁSICO. LA CIRCULACIÓN MATERNA Y EL ESPACIO INTERVELLOSO (EIV) ESTÁN CONECTADOS «EN SERIE». B: MODELO PROPUESTO. EL EIV Y LA RED VASCULAR ESTÁN CONECTADOS «EN PARALELO» A LA CIRCULACIÓN MATERNA

Vías y oleadas de invasión trofoblástica: el citotrofoblasto prolifera y progresa a nivel intersticial e intraarterial, y lo hace en dos periodos denominados *oleadas*. La primera oleada invade el territorio decidual, comienza en la implantación y finaliza hacia la semana 10-12 de gestación.

La segunda oleada coloniza el miometrio interno y dura desde la semana 10-12 hasta la semana 18-20 de embarazo.



Esta progresión del trofoblasto provoca una desaparición de los elementos músculo-elásticos y la denervación de la pared vascular, y ello permitirá el incremento progresivo del calibre vascular, para adecuarse a la creciente provisión de sangre. Además, se logra una falta de respuesta a los cambios del sistema autónomo, favoreciendo así una adecuada vasodilatación y por consiguiente el mantenimiento del flujo sanguíneo materno hacia el espacio intervelloso en forma continua.

Así, el sistema circulatorio que inicialmente era de alta resistencia y con escaso flujo pasa a ser de baja resistencia y con alto flujo.

En conclusión, estos cambios provocan la pérdida de la elasticidad y contractilidad de la pared vascular, convirtiendo a las arterias maternas del lecho placentario en uteroplacentarias.

La posibilidad de disponer de una metodología no invasiva que proporcione datos concretos sobre el comportamiento vascular placentario y fetal durante el embarazo, nos la ofrece el ultrasonido Doppler aplicada a la obstetricia.

El estudio Doppler de la circulación placentaria puede realizarse en el territorio vascular materno, fetal e, incluso, en los propios vasos placentarios.

El estudio de las arterias uterinas manifiesta los cambios que ocurren a nivel distal y valora el flujo total que recibe la unidad uteroplacentaria. Es de particular interés para observar si se han producido los cambios por las oleadas de invasión trofoblástica desde el primer trimestre. La falta de invasión o que sea insuficiente, se logra objetivar con la velocimetría Doppler. Por ello, se logra aplicar distintas políticas de *screening* para la detección de población susceptible de padecer preeclampsia o en el seguimiento de los embarazos de alto riesgo que tengan esta patología, o

aquellas que tengan repercusión sobre el territorio vascular materno (RCF, diabetes tipo I demás de 10 años, etc.)<sup>(15)</sup> (FIGURA 38 y 39).

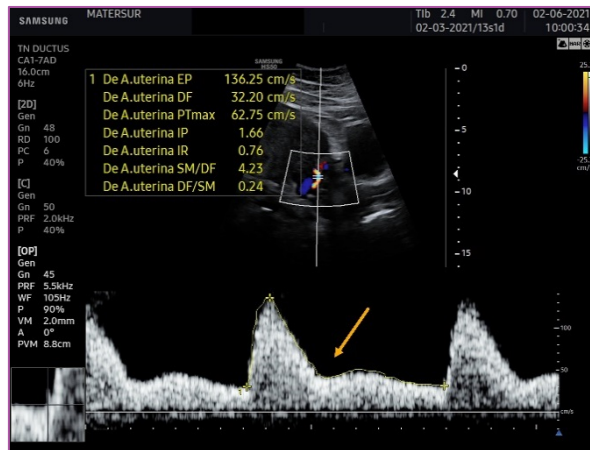


FIGURA 38. FORMA DE ONDA DE ARTERIA UTERINA EN PRIMER TRIMESTRE CON MAYOR RESISTENCIA

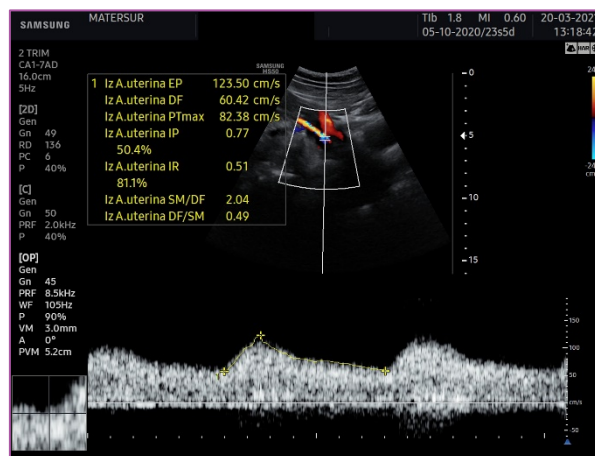


FIGURA 39. FORMA DE ONDA DE ARTERIA UTERINA EN SEGUNDO TRIMESTRE CON MENOR RESISTENCIA

### Cambios externos de la 8ª a la 12ª semana en el desarrollo

Cuando nos encontramos en la octava semana, la cabeza representa aproximadamente la mitad del embrión. Posteriormente se acelera de tal manera la velocidad de crecimiento que, alrededor de la semana doce, la longitud céfalo-caudal (LCC) se duplica en ese intervalo. El crecimiento del polo cefálico, por su parte, es algo más lento. Los miembros inferiores son

cortos sobre la novena semana. Hacia el final de la semana doce, las extremidades superiores han alcanzado casi su longitud relativa final, mientras que las inferiores son más cortas relativamente.

Hasta la mitad de la décima semana, están visibles las asas intestinales en la porción proximal del cordón, en la porción extra-abdominal (FIGURA 40).

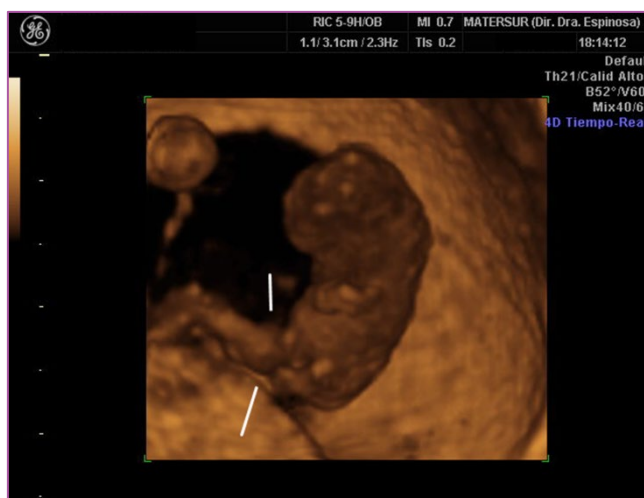


FIGURA 40. «HERNIACIÓN FISIOLÓGICA» DE LAS ASAS INTESTINALES EN EMBRIÓN DE 9 SEMANAS, US 4D

## Ecografía del primer trimestre

La ecografía, en las últimas dos décadas, ha avanzado espectacularmente, logrando imágenes desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario.

En términos generales, los objetivos de la ecografía en el primer trimestre son:

- Confirmar el diagnóstico de gestación.
- Establecer la edad gestacional.
- Diagnóstico precoz de la gestación múltiple y su corionicidad.

- Comprobar la vitalidad y correcto desarrollo del embrión, diagnóstico precoz de algunas malformaciones y marcadores de cromosomopatías.
- Localización y estudio del saco gestacional y del embrión (en las gestaciones menores de 10 semanas).

## Estudio por orden de aparición de las estructuras

**1. Identificar el saco gestacional (SG).** Es el primer hallazgo ecográfico para el diagnóstico de embarazo temprano. Con la ecografía transvaginal se logra visualizar desde las cuatro semanas de EG, siendo su medida en esta fecha de 3 mm. Tiene una apariencia redondeada, ecolúcida (cavidad coriónica) con un anillo de 2 mm de mayor refringencia que el tejido que lo rodea (vellosidades coriónicas y tejido decidual). Su ubicación, generalmente, es a nivel fúndico o medial.

**2. Visualización del saco vitelino.** Es la primera estructura anatómica visible en el interior del SG y es el signo confirmatorio de embarazo intrauterino temprano.<sup>(16)</sup> Por ecografía transvaginal lo identificamos siempre a las 5,5 semanas con un diámetro sacular medio (DMS) de 8 mm y por ecografía transabdominal a las siete semanas con un DMS de 20 mm. Su apariencia es la de un anillo anecoico (**FIGURA 41**) llegando a medir como máximo 5 a 6 mm<sup>(17)</sup> a las diez semanas y luego involuciona gradualmente permaneciendo en la cavidad coriónica colapsada (**FIGURA 42**).



FIGURA 41. SACO VITELINO



FIGURA 42. SACO VITELINO A LAS DIEZ SEMANAS

**3. Identificación del embrión.** Con la ecografía transvaginal (TV), al inicio, se logra visualizar como un engrosamiento en la periferia del saco vitelino y mide 2 mm en ese momento (5 a 6 semanas de EG) (FIGURA 43). Casi simultáneamente o a los dos días como máximo se observa la actividad cardíaca (FIGURA 44). Cuando el embrión mide más de 7 mm de LCC, debe detectarse siempre la actividad cardíaca. El saco gestacional en promedio con 25 mm o más *siempre* debe poseer un embrión vivo. (18, 19)

En cuanto al aspecto del embrión en sus comienzos es el de un disco. A las seis semanas se pliega adoptando la forma de «C». Entre las semanas siete y ocho aparecen los movimientos con los esbozos de los miembros

inferiores y superiores (en ese orden). A nivel cefálico se observa una imagen econegativa única que corresponde al rombencéfalo. A las nueve semanas se elonga el tórax y se aprecia la protrusión ventral de los miembros. Además presenta la «herniación fisiológica» del intestino por la rotación de las asas intestinales. Y es en la décima semana que el feto tiene su aspecto definido (FIGURA 45-48).

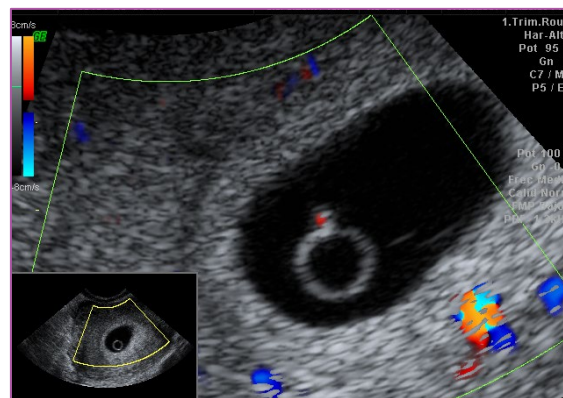


FIGURA 43. EMBRIÓN DE 1,1 MM, UBICADO EN LA PERIFERIA DEL SACO VITELINO (CUATRO SEMANAS)

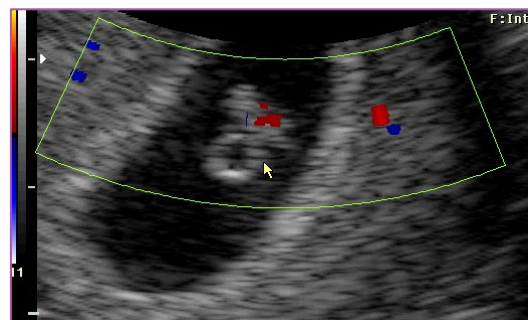


FIGURA 44. EMBRIÓN DE CINCO SEMANAS



FIGURA 45. EMBRIÓN DE SEIS SEMANAS Y SACO VITELINO POR ECOGRAFÍA TV



FIGURA 46. EMBRIÓN DE SIETE SEMANAS

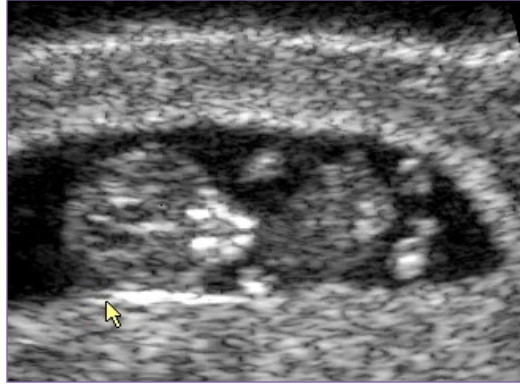


FIGURA 47. EMBRIÓN DE NUEVE SEMANAS

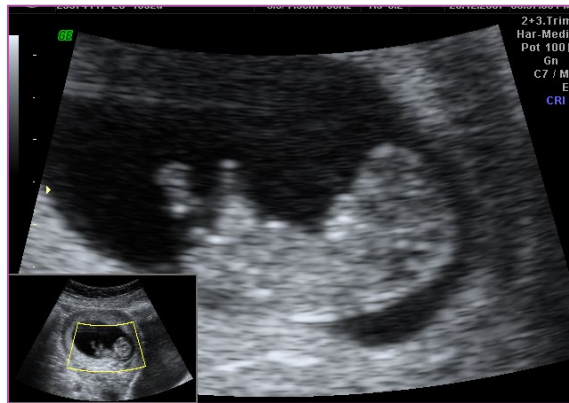


FIGURA 48. FETO DE DIEZ SEMANAS

**4. Actividad cardíaca.** Cuando se obtiene antes de las seis semanas la frecuencia es entre 100 a 115 latidos por minuto (l/m). Luego aumenta, llegando a un promedio entre 140 a 160 l/m a las ocho semanas, para estabilizarse a partir de las nueve a diez semanas entre 130 a 150 l/m durante el resto de la gestación.

**5. Características y localización del trofoblasto.** Amnios. En la ecografía transvaginal el amnios se identifica, con mayor facilidad, cuando el embrión mide 5 mm. Su aspecto es una línea refringente (Figura 49). La cavidad amniótica (CA) crece a 1 mm por día equivalente al crecimiento de la LCC (LCC: 10 mm/ CA: 10 mm). Posteriormente, crece con rapidez



llegando a obliterar la cavidad coriónica entre las doce a dieciséis semanas en forma completa.

El trofoblasto, al comienzo de la gestación, es envolvente para luego desarrollarse en un sector del saco (FIGURA 50). El crecimiento placentario comienza a las ocho semanas. La ecoestructura es refringente y presenta pequeñas áreas eonegativas en la placa basal que corresponden a las venas de drenaje (FIGURA 51). En la periferia del saco pueden observarse dos entidades eonegativas que «simulan» hematomas subcoriónicos, y son el flujo venoso (FIGURA 52 y 53) y la falta de fusión de las deciduas coriónica y capsular.



FIGURA 49. AMNIOS (FLECHAS) EN GESTACIÓN DE 8 SEMANAS

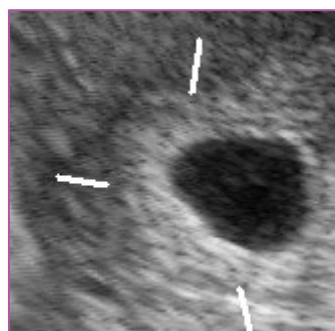


FIGURA 50. ENGROSAMIENTO CORRESPONDIENTE AL TROFOBlasto

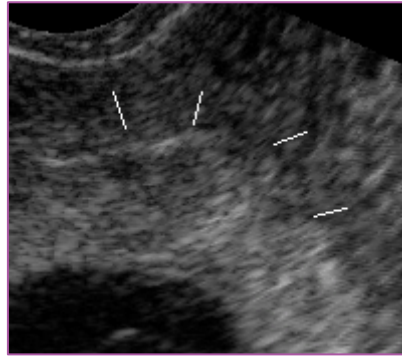


FIGURA 51. LAGOS VENOSOS (FLECHAS) EN LA PLACA BASAL

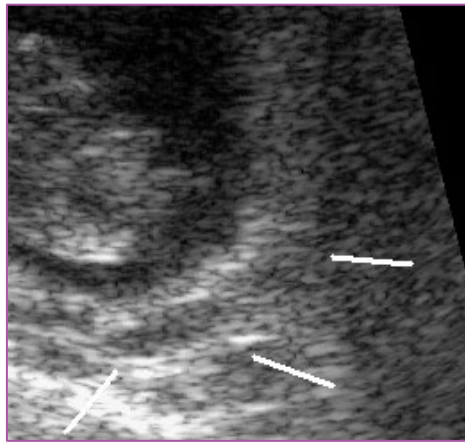


FIGURA 52. ÁREA ECONEGATIVA EN LA PERIFERIA DEL SACO (FLECHAS)



FIGURA 53. EL DOPPLER EN EL MISMO SECTOR QUE MANIFIESTA FLUJO SANGUÍNEO

6. En el caso de gestación gemelar se debe realizar el diagnóstico de corionicidad. En el primer trimestre la ecografía es más precisa para

determinar la corionicidad y amnionicidad. Por ello se recomienda este examen lo más temprano posible ante la sospecha de embarazo múltiple. La corionicidad se determina contando el número de sacos gestacionales. Un 15 a 16 % puede subestimar el número de sacos o embriones si la ecografía es realizada antes de las seis semanas de EG (FIGURA 54). La amnionicidad se predice por el conteo de sacos ya que el amnios se diferencia luego del corion (bicoriónicos[BC]/biamnióticos[BA]). Cuando el embarazo es monocoriónico con la técnica TV se puede identificar dos cavidades amnióticas (FIGURA 55) o en su defecto dos sacos vitelinos (monocorial[MC]/biamniótico[BA]). Este último método no es muy preciso para confirmar la amnionicidad. Cuando hay un solo amnios con dos embriones estamos ante la presencia de un embarazo monocorial monoamniótico. El mismo método se utiliza en gestaciones múltiples de mayor orden (FIGURA 56).



FIGURA 54. GESTACIÓN BICORIAL BIAMNIÓTICA



FIGURA 55. GESTACIÓN MONOCORIAL BIAMNIÓTICA



FIGURA 56. EMBARAZO TRIPLE TRICORIÓNICOS. «X» EMBRIÓN EN OTRO PLANO

## Malformaciones congénitas

Según el Esquema de Moore de los estadios críticos del desarrollo, se establecerá la época de inducción de anomalías morfológicas mayores y menores. Este esquema pone en evidencia el concepto de «cronoespecificidad», aludiendo al hecho de dar más importancia al momento en que se produce la agresión del producto, que la propia naturaleza del factor causal.

Algunos defectos congénitos se deben a factores genéticos (alteraciones cromosómicas y genes mutantes). Algunos pocos defectos cabe atribuirlos a factores ambientales (agentes infecciosos, productos químicos

ambientales y medicamentos o sustancias); no obstante, los defectos más comunes se deben a interacciones complejas entre los factores genéticos y ambientales. Se desconoce la causa de la mayor parte de los defectos congénitos.

Durante las primeras dos semanas del desarrollo, los agentes teratogénicos destruyen el embrión o bien no inducen ningún efecto. Durante el período de la organogénesis, los agentes terapéuticos alteran el desarrollo y pueden originar malformaciones congénitas importantes. A lo largo del período fetal, los teratógenos pueden causar alteraciones morfológicas y funcionales, especialmente en el encéfalo y en los ojos.<sup>(3)</sup>

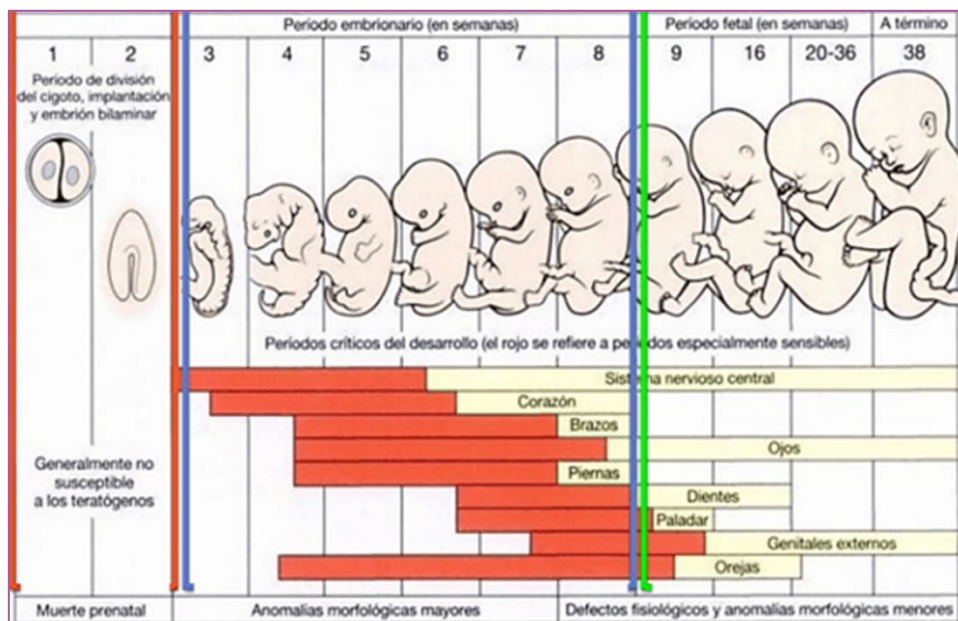


FIGURA 57.<sup>(20)</sup> ESQUEMA ADAPTADO DE MOORE

## Consideraciones finales. Recomendaciones

Resumen: Durante este período el disco trilaminar dará origen a:

### Ectodermo

Las estructuras que permiten el contacto con el exterior, incluyendo sistema nervioso central, el periférico y los epitelios que constituyen los sentidos, la piel, el pelo, las uñas, los dientes y las glándulas.

### Mesodermo

Se divide en tres: paraxial, intermedio y lateral. El primero origina una serie de segmentos llamados somitómeras, de donde surgen la cabeza y todos los tejidos con funciones de sostén. Además, el mesodermo produce el sistema vascular, urogenital y glándulas suprarrenales.

### Endodermo

El endodermo constituye el «techo» del saco vitelino y produce el tejido que tapiza el tracto intestinal, el respiratorio y la vejiga urinaria. En etapas más avanzadas esta capa formará el parénquima de la glándula tiroides, paratiroides, hígado y páncreas, parte de las amígdalas y el timo, y el epitelio de la cavidad timpánica y la trompa auditiva.

Durante este período de la organogénesis, tenemos el momento más sensible a los agentes exógenos, los cuales pueden originar malformaciones congénitas muy importantes.

## Bibliografía

- (1) VALDÉS VALDÉS A, PÉREZ NÚÑEZ HM, GARCÍA RODRÍGUEZ RE, LÓPEZ GUTIÉRREZ A. Capítulo 3. Período embrionario. En: *Libro de Embriología Humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. pp. 45-54.

- (2) SADLER TD. Capítulo 6. De la tercera a la octava semanas: el período embrionario. En: *Langman. Embriología Médica*, 14ª Edición. China: Wolters Kluwer; 2019. pp. 127-163.
- (3) MOORE K, PERSAUD TVN, TORCHIA MG. Capítulo 20. En: *Embriología clínica*, 9ª edición. Barcelona: Editorial Elsevier España; 2013. pp. 1250-1331.
- (4) GILBERT BARNES E, DEBICH SPICER D. Embryo & fetal pathology: Color atlas with ultrasound correlation. En: *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 7.
- (5) OMS/CDC/ICBDSR. *Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
- (6) PURIZACA BENITES M. La placenta y la barrera placentaria. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54:270-278.
- (7) MOORE KL, PERSAUD TVN, TORCHIA MG. Capítulo 8. Placenta y membranas fetales. En: *Desarrollo embrionario*, 10ª ed. Editorial Elsevier. Barcelona: Editorial Elsevier España; 2021. pp. 65-84.
- (8) MERCÉ LT. Capítulo 13. Velocimetría Doppler en la gestación normal y patológica: estudio del proceso de placentación. En: Carrera JM (ed.). *Doppler en Obstetricia. Hemodinamia perinatal*. Barcelona: Editorial Salvat; 1992. pp. 127-145.
- (9) MERCÉ LT. *Ecografía Doppler en Obstetricia y Ginecología*. Madrid: Ed Interamericana; 1993.
- (10) RIZZO G, ARDUINI D, ROMANINI C. Chapter 10. First-Trimester Fetal and Uterine Doppler. En: Copel JA, Reed KL (eds.). *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New York: Raven Press; 1995. pp. 105-114.
- (11) GALLO M, ROMERO M. Curso de Doppler. VI Congreso de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia. La Línea de la Concepción, 28-30 de octubre de 1993.
- (12) KURJAC A, KUPESIC S, MARGULIES ND. Estudios de flujo sanguíneo en embarazos tempranos normales y anormales. En: *Clínicas Perinatológicas Argentinas*. Buenos Aires: Eds. ASAPER; 2001. Vol 3. p. 107.
- (13) JAUNIAUX E, JOHNS J, BURTON GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):613-624. <<https://doi.org/10.1002/uog.1892>>
- (14) SCHAAPS JP, TSATSARIS V, GOFFIN F, BRICHANT JF, DELBECQUE K, TEBACHE M, COLLIGNON L, RETZ MC, FOIDART JM. Shunting the intervillous space: new concepts in human uteroplacental vascularization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):323-332. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.066>>

- (15) ESPINOSA AM, GALLO M. Doppler en vasos maternos uterinos. En: Gallo M. (Ed.). *Doppler básico en Obstetricia y Ginecología. Texto y Atlas a Color*. Asunción: Editorial EFACIM; 2018. pp. 117-134.
- (16) NYBERG DA, MACK LA, HARVEY D, WANG K. Value of the yolk sac in evaluating early pregnancies. *J Ultrasound Med.* 1988;7(3):129-135.  
<<https://doi.org/10.7863/jum.1988.7.3.129>>
- (17) LINDSAY DJ, LOVETT IS, LYONS EA, LEVI CS, ZHENG XH, HOLT SC, DASHEFSKY SM. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology.* 1992;183(1):115-118.  
<<https://doi.org/10.1148/radiology.183.1.1549656>>
- (18) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—GYNECOLOGY. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):e197-e207.  
<<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002899>>
- (19) PREISLER J, KOPEIKA J, ISMAIL L, VATHANAN V, FARREN J, ABDALLAH Y, BATTACHARJEE P, VAN HOLSBEKE C, BOTTOMLEY C, GOULD D, JOHNSON S, STALDER C, VAN CALSTER B, HAMILTON J, TIMMERMAN D, BOURNE T. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ.* 2015;351:h4579.  
<<https://doi.org/10.1136/bmj.h4579>>
- (20) SÁEZ HURTADO J. Defectos congénitos (Patología Prenatal).  
<<https://paradigmia.com/curso/pediatria/modulos/embriopatias-y-fetopatias/temas/patologia-prenatal/>>





# Adaptaciones fisiológicas al embarazo

**HÉCTOR E. BOLATTI**

CÁTEDRA DE CLÍNICA OBSTÉTRICA Y PERINATOLOGIA (UNLAR)

CÁTEDRA DE OBSTETRICIA (UNC)

## Resumen

Con el embarazo se producen una serie de modificaciones anatómicas y funcionales que abarcan en mayor o menor grado y casi sin excepción a todos los órganos y sistemas. Estos cambios representan la respuesta del organismo materno a una adaptación y mayor demanda metabólica impuesta por el feto. El conocimiento de estas modificaciones fisiológicas tiene singular importancia, porque podrían interpretarse erróneamente como desviaciones patológicas.

## Palabras clave

Adaptaciones maternas; modificaciones metabólicas del embarazo.

## Introducción

Seguramente que al tener estos conceptos en sus manos, se preguntarán que podré yo aprender de éste capítulo tan simple. Casi sin entusiasmo se pondrán a leer conceptos ya vistos tantas veces, y con mucha paciencia estarán esperando encontrar frases, definiciones, afirmaciones, que no por ser conocidas, deben pasar desapercibidas; por el contrario, los invito a tratar de encontrar en cada palabra repetida, en cada concepto vertido sobre *las adaptaciones fisiológicas del embarazo*, el verdadero sentido de la definición, aprender casi de memoria los cambios y adaptaciones necesarias que el organismo materno deberá sobrellevar para poder comenzar y desarrollar una evolución favorable de este proceso tan importante que es la reproducción humana. No esperen conceptos nuevos, pero sí un enfoque moderno de lo que la Fisiología presenta; no esperen grandes revoluciones académicas, pero sí avances acordes a la tecnología que nos acompaña y que avasalla los conocimientos, pero siempre sostenidos por cimientos fuertes. Desde la creación del hombre, hoy podemos edificar casi sin límites los aprendizajes que día a día nos regala la ciencia y la investigación que no cesa de crecer y nos sorprende en forma permanente.

Y para dar comienzo a este capítulo, puedo contarles que lo primero y mas importante será desarrollar conceptos básicos y globales, para luego ir introduciéndonos poco a poco en los cambios necesarios y obligatorios que el organismo materno debe sufrir para poder llevar adelante el proceso de la fecundación y desarrollo del producto de la concepción. Heremos un recorrido minucioso de esta tremenda y maravillosa metamorfosis que desarrolla el organismo materno en este tiempo estipulado por la naturaleza para la especie humana. Todos estos cambios importantísimos que se producen y desarrollan tan sólo en el corto tiempo

de diez cambios lunares, tiempo suficiente y necesario para el crecimiento y maduración de todos los órganos y tejidos del próximo heredero de esta querida especie humana.

Durante el embarazo normal, todos los sistemas orgánicos experimentan cambios anatómicos y funcionales que pueden alterar mucho los criterios para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. Por consiguiente, la comprensión de estas adaptaciones en el embarazo se mantiene como un objetivo primordial en la obstetricia, y sin tal conocimiento es casi imposible comprender los procesos patológicos que pueden amenazar la salud de las mujeres durante el embarazo.<sup>(1)</sup>

Las adaptaciones anatómicas, fisiológicas, hormonales y bioquímicas durante la gestación, son de una tremenda importancia, ya que muchos de estos grandes cambios comienzan en el momento de la fecundación, se afianzan aún más después de la implantación, y continúan así durante todo el desarrollo del embarazo; la mayoría de estos cambios ocurrirán como respuesta a estímulos fisiológicos provenientes de los nuevos integrantes, inquilinos de ésta futura mamá: *el feto y la placenta*.

## Epidemiología

Resulta igual de importante y sorprendente, que esta mujer, ya madre, que estuvo embarazada, y que sufrió numerosos cambios durante el tiempo que duró la gestación, regresará casi por completo a su estado biológico normal y natural previo al embarazo, luego de sobrellevar el proceso del parto y la lactancia.

Muchas, por no decir casi en su totalidad de estas adaptaciones fisiológicas, podrían percibirse como anormales en la mujer no gestante.

Por ejemplo, los cambios cardiovasculares normales durante el embarazo incluyen aumentos sustanciales del volumen sanguíneo y el gasto cardiaco, que fuera de él se deberán diagnosticar como patológicos. Por otra parte, estas mismas adaptaciones podrían originar fallas ventriculares durante el embarazo, si existiera una cardiopatía subyacente. De manera tal que las adaptaciones fisiológicas del embarazo normal pueden malinterpretarse como patológicas, pero también pueden poner de manifiesto o agravar enfermedades preexistentes.

El embarazo es una situación fisiológica transitoria que se acompaña de una serie de modificaciones en el organismo de la mujer (cambios en el volumen corporal, sistemas cardiovascular, respiratorio, músculo-esquelético y endocrinológico) que limitan la movilidad y condicionan el nivel de actividad física, especialmente en el embarazo avanzado, que comprendería los últimos meses de la gestación.

Las modificaciones que la gestante experimentará no son síndromes o signos de enfermedad, sino las manifestaciones de cambios anatómicos y fisiológicos, la mayoría de los cuales se revertirán durante las etapas del puerperio y la lactancia. Éste conjunto de cambios que produce el embarazo en la mujer gestante, se inicia con la nidación e implantación del huevo, y tendrán por objeto proteger el producto de la concepción y rodearlo del entorno necesario para su evolución y desarrollo, así como preparar al organismo materno para producir las adaptaciones correspondientes para el parto y lactancia.<sup>(2)</sup>

Esta maravillosa metamorfosis que el embarazo produce en la mujer, involucra modificaciones anatómicas y fisiológicas en todo el organismo materno, cuyas causas se encuentran en las profundas alteraciones hormonales que se producen en la gestación, particularmente a nivel de las hormonas sexuales y la incorporación de un potente órgano endocrino,

la placenta, cuyas secreciones tienen por objeto servir a las necesidades del feto en su evolución y desarrollo.

No nos cansaremos de repetir que el embarazo normal representa una gran cantidad de cambios físicos y psicológicos para la mujer; todas estas situaciones están enfocadas en ajustarse y adaptarse a las exigencias que el desarrollo de un nuevo ser en el interior del cuerpo de la madre representa, y dichos cambios ocurren de manera gradual, pero continua, a lo largo de toda la gestación y desde luego están influenciados por múltiples factores, como la edad de la mujer, los embarazos previos, su estado físico, nutricional, etc. Los cambios que se experimentan van desde modificaciones anatómicas, bioquímicas y también metabólicas, que no siempre pueden ser tan evidentes, e incluso cambios de conducta y emocionales, que podrían pasar desapercibidos por los profesionales de la salud. Todos estos cambios y modificaciones se sostienen en una exigencia aumentada, lo que vulgarmente podemos llamar estrés para la fisiología normal del organismo materno, y si estos cambios se combinan con enfermedades o patologías previas o también con una condición predisponente, esto podría traducirse en distintos estados patológicos o complicaciones del embarazo. A modo de ejemplo, los estados hipertensivos con su referente más importante, la preeclampsia, como así también la diabetes gestacional, la insuficiencia cardíaca, y otras.

Decíamos en un párrafo anterior que durante el desarrollo del embarazo, la mujer gestante sufre numerosas modificaciones y cambios, entre otras, modificaciones físicas, metabólicas y también psicológicas que son propias de una evolución normal de la gestación, que no conforman una enfermedad propiamente dicha pero que hacen que la paciente sufra situaciones muy diferentes a su estado no grávido.

Estas situaciones se relacionan al comienzo de la gestación con las demandas metabólicas del feto, la placenta y el útero grávido, por un lado, y, por otro, con los niveles aumentados de las hormonas del embarazo, especialmente los estrógenos y la progesterona. Posteriormente, a partir de la segunda mitad del embarazo, los cambios anátomo-funcionales son provocados principalmente por la acción mecánica del útero y anexos en crecimiento.

De manera tal que es muy importante reconocer estas modificaciones y sus implicancias clínicas, para poder entender la fisiología del embarazo. Es necesario también tener presente que, durante el embarazo y el parto, la madre presenta reacciones psicológicas que no sólo pueden modificar su bienestar emocional sino que, por desconocimiento, angustia y/o temor, pueden ser causa de modificaciones de órganos o sistemas como por ejemplo, el aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

Durante la gestación normal, la paciente embarazada experimenta incremento de peso, cuyo promedio al finalizar el embarazo debería estar en los 11 kg, aproximadamente, lo que equivale al 20 % sobre su peso habitual. Este aumento está generado por el desarrollo del feto, la placenta y el líquido amniótico, por un lado, y por el crecimiento del útero, anexos y de las mamas, por otro. Además, debemos tener en cuenta que se producirá un importante crecimiento del volumen de líquido extracelular, tanto del volumen intersticial como del plasmático, pudiendo alcanzar aproximadamente los 6.000 a 6.500 ml al final del embarazo, lo que representa más o menos el 50 % del aumento total del peso corporal. La retención de agua durante el embarazo está determinada por la acción de los niveles hormonales, estrógenos y progesterona principalmente, y por la hipoproteinemia relativa y el aumento de la permeabilidad capilar, entre otras causas.

## Clínica y diagnóstico

### Principales cambios y modificaciones fisiológicas durante el embarazo

Como vimos en párrafos anteriores, la gestación provoca cambios en prácticamente todos los sistemas. Los cambios endocrinológicos, sostenidos por los niveles hormonales que hacen posible la implantación y crecimiento del embrión, también provocan una relajación del músculo liso por acción de la progesterona, resistencia a la insulina, aumento del cortisol total, y un incremento plasmático de renina y aldosterona, lo que favorecería la retención de sodio y agua, mecanismos fisiológicos durante la gestación. Asimismo, y relacionado directamente por la adecuada placentación, hay una disminución de la reactividad vascular frente a los agentes vasopresores.<sup>(3)</sup>

#### 1. Sistema cardiovascular

En el sistema cardiovascular materno es donde se presentaran los mayores cambios, todos ellos en función del incremento de las necesidades metabólicas que se producen en la paciente gestante. A medida que aumenta el consumo de oxígeno materno durante el embarazo, su sistema cardiovascular se va adaptando para alcanzar las demandas del feto en crecimiento. La disminución de la resistencia vascular debida a la acción de sus principales hormonas, estrógenos, progesterona y también el aumento de las prostaciclina, potente vasodilatador del endotelio vascular, podría ser el factor desencadenante de estas modificaciones.

Para cubrir las necesidades de la madre y del feto el más importante de todos los cambios adaptativos cardiovasculares durante el embarazo debe ser el aumento del gasto cardíaco materno; este gasto cardíaco elevado no

se distribuye uniformemente, sino que será consumido en diferente grado por órganos o sistemas con necesidades metabólicas también diferentes, y en alguno de ellos mas elevadas.

Durante la gestación se observa un aumento significativo de la volemia entre 30-50 %, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco que puede alcanzar hasta un 35 % al finalizar el primer trimestre, el 50 % en la gestante a término y hasta un máximo del 80 % en el postparto inmediato. La frecuencia cardíaca se incrementa y puede aparecer un soplo sistólico funcional y un refuerzo del segundo ruido pulmonar.

El útero aumenta su flujo sanguíneo de 50 ml/min a 500 ml/min, pudiendo alcanzar en algunos casos los 800 ml/min. Este flujo llega a representar hasta el 15 % del gasto cardíaco total. La piel recibe 300-400 ml/min, los riñones aumentan su flujo sanguíneo hasta 400 ml/min, aproximadamente, y las mamas requieren alrededor de 200 ml/min para poder prepararse para la lactancia. En suma, el total requerido de aumento del gasto cardíaco es de 1,5-1,8 l/min. Es por este motivo que una hemorragia uterina descontrolada puede ser causa de descompensación hemodinámica brusca en una paciente.

Este incremento del gasto cardíaco resulta del aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y de la disminución de las resistencias vasculares. El gasto cardíaco crece rápidamente durante el segundo trimestre y luego permanece estable hasta el momento del parto.

### ***Implicancias clínicas***

Es de hacer notar también que al comienzo de la gestación la presión arterial suele disminuir, efecto producido por la disminución de las resistencias vasculares sistémicas causadas por los cambios hormonales, incluso, en algunos casos podría normalizarse en gestantes hipertensas.



Existe, por otro lado, un aumento de la presión venosa en las extremidades inferiores y también en la pelvis, esto está dado por la compresión directa del útero grávido sobre los vasos ilíacos y la vena cava inferior, facilitando de esta manera los edemas y los procesos varicosos en esta localización.

Existen también cambios electrocardiográficos derivados del desplazamiento del corazón, a consecuencia de la elevación del diafragma, hay una dextro-rotación y elevación de la punta, desplazamiento del eje eléctrico a la izquierda, aparición de arritmias benignas, inversiones de la onda T y del ST y también ondas Q, en la DIII.<sup>(4)</sup>

Debe evitarse el síndrome de compresión aorto-cava, especialmente desde la semana 20 de gestación en adelante, debido a la compresión del útero grávido sobre la vena cava inferior, reduciendo así el retorno venoso. Su importancia radica en que en decúbito supino, se puede reducir el gasto cardíaco hasta un 25-30 % comparado con el decúbito lateral izquierdo, lo que conlleva no sólo a producir modificaciones metabólicas en la madre, sino también a nivel fetal, al disminuir la perfusión placentaria. Este proceso biológico, que deriva en la disminución del retorno venoso, va seguido, en algunas circunstancias, de hipotensión y/o bradicardia, pudiendo generar en la madre: palidez, sudoración, náuseas, vómitos e, incluso, alteraciones de la conciencia. La compresión de la aorta puede disminuir la perfusión uterina, ya que dicha compresión es proximal a la salida de las arterias uterinas, produciendo un síndrome de hipoxia fetal. La respuesta compensatoria materna a este proceso consiste en aumentar su frecuencia cardíaca y vasoconstricción de las extremidades.<sup>(5)</sup>

## 2. Sistema gastrointestinal

Todos los sistemas y aparatos se ven modificados de una u otra forma por acción del embarazo, de manera tal que el aparato digestivo no puede escapar a dichos cambios; así podemos apreciar desde su comienzo, en la boca, las encías se pondrán hiperémicas y reblandecidas por acción de la HCG y las hormonas de la gestación, en especial los estrógenos, y la progesterona, con cierto grado de tumefacción. Esto hace que las encías sean friables y sangren ante cualquier mínimo traumatismo, incluido el cepillado dental, incluso hasta formar un proceso denominado gingivitis gravídica. Muchos autores describen un aumento en la producción de ptialina, lo que activa la salivación o sialorrea fisiológica, que aparece precozmente y lleva consigo cambios en el pH, y en la flora bacteriana, lo que hace a la saliva más ácida. Tradicionalmente se ha atribuido a este hecho la aparición de caries en la embarazada; sin embargo, actualmente se considera que el embarazo no favorece el deterioro dental, sino que el problema parece estar más relacionado con una higiene deficitaria, ocasionada en parte por la mayor facilidad de sangrado gingival. A veces aparece el llamado épulis del embarazo, que consiste en una tumefacción gingival focal y muy vascularizada, que desaparece después del parto.

Durante la gestación hay modificaciones del apetito, como polifagia, hambre desmedido, polidipsia, sed excesiva, o bien anorexia transitoria. Esto, junto con la relajación del cardias, hacen que aparezca regurgitación esofágica y pirosis, como así también ardores en la zona epigástrica. Y es de hacer notar que es frecuente que pueda aparecer estreñimiento y hemorroides.

El aumento del volumen uterino incrementará la presión intragástrica y además producirá la disminución el ángulo gastro-esofágico, facilitando de esta manera el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. Las

concentraciones aumentadas de progesterona, producidas por la placenta, disminuirán la motilidad gastrointestinal con la consiguiente consecuencia en la demora de la absorción de los alimentos, decreciendo también la presión del esfínter esofágico inferior. El aumento de la concentración de gastrina de origen placentario será causa de un incremento de la acidez del contenido gástrico. La disminución de la motilidad de la vesícula pone a la embarazada en mayor riesgo de colestásis. El flujo sanguíneo hepático no varía durante la gestación, aunque sí puede apreciarse un incremento moderado de fosfatasa alcalina, incluso hasta doblar los valores normales, respecto a los valores de LDH y colesterol no sufren modificaciones de importancia, y quedan sin modificarse también los niveles de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. La síntesis de proteínas plasmáticas, como ya se ha mencionado, está disminuida.

### ***Implicancias clínicas***

El reflujo gástrico es común durante toda la gestación. Debido al aumento del volumen y la acidez del contenido gástrico durante el embarazo, y al enlentecimiento del vaciado del estómago durante el trabajo de parto, lo cual estará inhibido por el dolor de las contracciones y/o la administración de medicamentos, las parturientas deberían ser siempre consideradas como con estómago lleno y con riesgo de aspiración ácida, sin que se tenga en cuenta las horas transcurridas desde la última comida, hecho este de vital importancia en la decisión de intervenciones quirúrgicas necesarias. La pepsina y del ácido clorhídrico sufren una disminución, lo que puede mejorar el estado de ulcus preexistentes. Sin embargo, hacia la semana 30 se produce un aumento de la secreción de ácido clorhídrico, con lo que puede aumentar la incidencia de gastritis. Ya hemos citado anteriormente el efecto de la progesterona sobre el tubo digestivo, refiriéndonos a la disminución del tono y la movilidad. Como

consecuencia de dicho efecto, entre otros, la absorción de nutrientes estaría favorecida, entre ellos el hierro y el calcio, pero también, desprendiéndose de estos acontecimientos, la aparición de constipación y/o estreñimiento van de la mano. Este hecho, además está influenciado por la alteración de los hábitos dietéticos, como la disminución del ejercicio físico y la compresión del útero grávido sobre el colon sigmoide entre otros factores.

La constipación, junto a la laxitud de los vasos inducida por la progesterona, y la acción mecánica del útero sobre la vena cava, que dificulta el retorno venoso, favorece la aparición de várices hemorroidales. El desplazamiento provocado por el útero lleva consigo cambios en la localización anatómica del ciego y el apéndice; de esta manera se ven desplazados desde la fosa ilíaca hasta el hipocondrio derecho.<sup>(6)</sup>

### **3. Sistema respiratorio**

Uno de los principales sistemas del organismo que sufre cambios significativos es el aparato respiratorio. Durante el embarazo se produce una situación de hiperventilación, puesto que aumentan en un 20 % las necesidades de oxigenación. El tamaño del tórax aumenta y pueden presentar algias costales.

Y al igual que en otros sistemas, teniendo en cuenta que todas las mucosas durante la gestación sufren un aumento en la vascularización, como así también edema, lo que conlleva a una mayor tendencia al sangrado. Este hecho se suma a la ya de por sí complicada vía aérea de las gestantes.

Respecto a la dinámica respiratoria, influenciada por el aumento del útero grávido y a su consiguiente ascenso del diafragma, tendrá

modificaciones en el intercambio pulmonar, ya que existe un incremento de la ventilación por minuto en reposo, esto a expensas de un aumento del volumen corriente; este aumento puede ser de hasta el 50 % en la gestación a término. Producto de este mecanismo fisiológico, obtenemos en muchos casos una alcalosis respiratoria compensada con pH de 7,40-7,45 y presiones parciales de carbónico ( $\text{PaCO}_2$ ) de 28-32 mmHg en torno a la semana 24-26.<sup>(7)</sup>

### ***Implicancias clínicas***

En la investigación de esta modificación, se ha encontrado como posible explicación los efectos estimulantes sobre el centro respiratorio de la progesterona, que impresiona como responsable del aumento a la sensibilidad al  $\text{CO}_2$ . Sería igualmente la responsable de los episodios de disnea, o falta de aire que a veces sufre la embarazada, y que indudablemente está sana. Además, la progesterona, como potente miorelajante, sería la responsable directa de una mayor relajación del diafragma.

Estos cambios anatómicos concomitantes, como la elevación del diafragma, condicionarían también una reducción del volumen de reserva espiratorio de hasta un 20 % y del volumen residual otro 20 %. Esto provocaría como resultado el descenso de la capacidad residual funcional, por lo que existiría una mayor tendencia a la hipoxia. Todo esto unido a que existiría también un aumento del consumo de oxígeno de alrededor de 20-50 %, hecho este debido al incremento metabólico representado por el feto y la placenta, el aumento del gasto cardíaco y del trabajo respiratorio, hacen que el tiempo de apnea de estos pacientes se reduzca considerablemente.<sup>(8)</sup>

#### 4. Cambios hematológicos

Como haremos hincapié mas adelante al tratar el sistema urinario, vemos un incremento en la actividad mineralocorticoide durante la gestación, que se debe a la retención de sodio y del aumento del volumen de agua en el cuerpo. El volumen de plasma crece en total entre el 40 y el 50 %, mientras que el volumen sanguíneo total, al término del embarazo, se encuentra incrementado el 25 al 40 %, correspondiendo a los glóbulos rojos el aumento del 20 %. Este incremento relativamente menor de los eritrocitos lleva a valores de hemoglobina normales al final del embarazo de 11-12 g x dl, con un hematocrito del 35 %. Estos valores, que indican una anemia relativa, es lo que se conoce como anemia fisiológica del embarazo.

Como vimos anteriormente, la gestación se asocia a un aumento del volumen plasmático (20-50 %) mayor que el aumento de la masa eritrocitaria (15-20 %), por lo que el resultado final de este desbalance es una anemia dilucional del embarazo normal con valores de hemoglobina en torno a 11 mg/dl, en primer y tercer trimestre y 10,5 mg/dl, en el segundo. No obstante, siempre debemos realizar un diagnóstico diferencial con anemias carenciales, siendo casi siempre las más frecuentes en el embarazo la ferropénica en primer lugar y posteriormente por ausencia de folatos. La anemia dilucional es un mecanismo fisiológico del organismo materno durante la gestación, ya que ayuda a minimizar la pérdida de hemoglobina con las hemorragias propias del postparto y a pesar de la hemodilución, la capacidad de transporte de oxígeno sigue siendo normal.<sup>(9)</sup>

También se encuentra disminuida la presión coloido-osmótica del plasma, elemento que debemos tener especialmente en cuenta al hidratar pacientes pre-eclámpicas.

El aumento del volumen plasmático también provoca una dilución de las proteínas plasmáticas, lo que unido a una menor producción hepática genera una menor presión oncótica del plasma, favoreciendo los edemas sistémicos e incluso el edema pulmonar.

La actividad de la colinesterasa plasmática disminuye el 20 % de los valores normales. La concentración total de proteínas plasmáticas decrece a menos de 6 g/dl, con una disminución mayor en los valores de albúmina y de glicoproteína a-1-ácida.

En términos generales, podemos decir que existe un estado de hipercoagulabilidad durante el embarazo y postparto, y que constituye un factor protector frente a la hemorragia postparto. No obstante, aumenta el riesgo de fenómenos tromboticos especialmente en las primeras semanas postparto, más frecuentemente entre las 4 a 6 semanas. Esto es debido a una hipofibrinólisis, a consecuencia de la disminución de la antitrombina III y la proteína S, co-factor de la proteína C activada. Además, los factores dependientes de vitamina K (II, VII, X y XII) aumentan sus niveles plasmáticos, mientras que los factores V y XIII disminuyen ligeramente. En un estudio de laboratorio del hemograma podemos objetivar un aumento del fibrinógeno con tiempos de coagulación normales.

Por último, cabe destacar que existe también una trombocitopenia y leucocitosis fisiológicas leves. Este descenso del número de plaquetas en rango leve, suele afectar entre el 3 al 5 % de las gestantes a término, lo que puede condicionar, en caso de necesitar realizar una anestesia peridural o raquídea, frecuentemente utilizadas en obstetricia. Existe también un aumento de la agregación plaquetaria y la leucocitosis aislada por debajo de 15.000, sin modificación de la fórmula, en paciente asintomática no precisa estudios agregados.<sup>(10)</sup>

## **Implicancias clínicas**

La denominada anemia fisiológica del embarazo ocurre por un mayor aumento en el volumen del plasma que en la masa de eritrocitos, recordando que hematocrito = 35 % y hemoglobina = 11 mg/dl.

A pesar del crecimiento y aumento de la producción hepática en las proteínas, su concentración plasmática disminuye debido a la hemodilución por el mayor aumento del volumen de plasma. Como consecuencia de esto, se presenta un descenso de la presión coloidosmótica del plasma.

Estas modificaciones fisiológicas de la gestación, que conllevan a un estado de hipercoagulabilidad generan el riesgo de trombosis, hecho circunstancial y habitual del embarazo que ocurre fundamentalmente por aumento de los factores de coagulación y por el éstasis venoso, y debe ser tenido muy en cuenta en casos en que las pacientes embarazadas deben permanecer en reposo por algún tiempo. Los cambios en la coagulación, junto con el volumen sanguíneo aumentado, son los encargados de la protección de la paciente en trance obstétrico, ante la pérdida sanguínea en el momento del parto y puerperio.<sup>(11)</sup>

## **5. Cambios renales**

Las modificaciones anatómicas y funcionales del sistema urinario pueden explicar gran parte de los síntomas que refiere la mujer durante el embarazo. Los riñones aumentan su tamaño muy levemente, 1-1,5 cm aproximadamente por el aumento de la vascularización y del volumen intersticial. Durante el primer trimestre, la polaquiuria es consecuencia de la presión del útero intrapélvico; mejora durante el segundo trimestre y en el tercero vuelve a aparecer por la presencia del útero grávido, que



disminuye su capacidad, y por la hiperemia e irritación vesical. La acumulación de líquidos durante el día en bipedestación es el responsable de la nicturia de la mujer gestante. Puede haber episodios de hematuria al estar toda la mucosa del tracto urinario más edematosa y susceptible a traumatismos. La pelvis renal y los uréteres se dilatan, en especial desde la doceava semana de gestación debido a causas hormonales y a la obstrucción mecánica causada por el útero y los vasos sanguíneos.

El flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular están muy aumentados, aproximadamente el 60 %, como respuesta a la expansión del volumen intravascular y al incremento del metabolismo asociado al embarazo. Al mismo tiempo se produce un aumento de la reabsorción tubular de agua y electrolitos.

Secundariamente al aumento del volumen plasmático y del gasto cardiaco, el flujo sanguíneo renal también está aumentado, así como la filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina. Las cifras de creatinina y urea suelen estar levemente disminuidas, y cualquier aumento por encima de los valores normales deberá investigarse. El incremento del filtrado glomerular hace que exista una disminución relativa de la reabsorción tubular, lo que lleva a glucosuria y proteinuria leves sin que ello suponga ninguna patología subyacente. Una proteinuria mayor a 300 mgs o glucosuria con hiperglucemia o abundantes cuerpos cetónicos, sí deberán ser investigados.

Anatómicamente existe una dilatación de la pelvis renal, siempre más acentuada en el lado derecho por la dextroposición uterina, como así también de los uréteres debido a dos factores principales, por un lado la compresión del útero grávido, y por el otro la relajación de la musculatura lisa, efecto directo de la acción de la progesterona, lo que lleva a una mayor incidencia de ectasia pielocalicial y rémora en la evacuación

urinaria, lo que favorecería la presencia de litiasis e infecciones urinarias con mayor frecuencia.<sup>(12)</sup>

### **Implicancias clínicas**

Debido a todos estos cambios que hemos enumerado en el sistema renal, se pueden encontrar alteraciones radiológicas en los estudios de los riñones y del sistema urétero-pielocalicial. Es común que la paciente embarazada tenga micción frecuente y una mayor predisposición a infecciones urinarias y/o pielonefritis. El flujo plasmático renal, de forma muy precoz, comenzando en el primer trimestre se incrementa en un 40 % debido a la disminución de la resistencia vascular renal, aumento del gasto cardíaco, acción de la hormona lactógeno placentario o efecto mecánico del útero según diferentes autores.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra activado al estar disminuida la resistencia vascular sistémica, que origina aumento de la secreción de aldosterona, y como consecuencia de esto se retiene agua y sodio, de forma más manifiesta en el tercer trimestre.

Análisis de distintos valores de algunas sustancias importantes en el embarazo

- **Sodio:** hay una mayor absorción. Intervienen en este hecho el aumento de estrógenos, de cortisol y aldosterona, así como la posición de la mujer gestante.
- **Potasio:** no hay variaciones respecto a su metabolismo, aunque existe una retención progresiva destinada al desarrollo fetal y creación de glóbulos rojos maternos.
- **Ácido úrico** y **creatinina:** aumento de la excreción por disminución de su reabsorción por el túbulo proximal.

- **Glucosa:** aumento de su eliminación por disminución de la capacidad de reabsorción tubular. Casi el 50 % de las mujeres gestantes presentan glucosuria al final de la gestación que no se relaciona con hiperglucemia. Podremos considerar normales valores de 1 a 10 gr al día.
- **Aminoácidos:** aumenta su excreción sin aumentar la proteinuria en mujeres que no la presentaban de forma previa al embarazo.
- **Vitaminas hidrosolubles:** aumentan su excreción durante todo el embarazo.

Para terminar, es importante comentar que el umbral de estimulación para receptores de la hormona antidiurética se ve disminuido durante el embarazo, de modo que la osmolaridad plasmática toma valores de 270 mOsm/kg y los niveles séricos de sodio disminuyen entre 4 y 5 mEq/L. Y como ya vimos anteriormente, esta reducción de la presión coloido-osmótica del plasma favorece la extravasación de líquido en los lechos capilares, lo cual, junto con la vasodilatación vascular venosa, favorece la presencia de edema leve en especial en las extremidades inferiores.<sup>(13)</sup>

## 6. Cambios endocrinos

Uno de los cambios más fascinantes y donde se aprecia enormemente los mecanismos de adaptación del organismo materno es a nivel endocrinológico. La función del conocido eje hipotalámico-hipofisogonadal es crucial para ayudar a la madre y al feto a afrontar el estado hipermetabólico que demanda y necesita el embarazo. Los niveles de una gran mayoría de hormonas liberadoras aumentan desde el hipotálamo y a esto contribuye esencialmente la placenta, nuevo órgano endocrinológico

que se incorpora y comienza aportar de manera normal y progresiva acciones sobre, por ejemplo, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La hipófisis, por su lado, incrementa de 2 a 4 veces su tamaño principalmente como consecuencia de la hipertrofia e hiperplasia de las células que producen prolactina (lactótrofos) en el lóbulo anterior. Estas células aumentan y se preparan para el incremento y la producción de prolactina, en relación a la edad gestacional, con el objeto de preparar a las glándulas mamarias para la alimentación del futuro recién nacido. Posteriormente al parto, esta glándula, la hipófisis, puede tardar hasta 6 meses en regresar a su tamaño normal previo al embarazo, debido a que se mantiene la producción de prolactina durante todo el periodo de lactancia. Al mismo tiempo, como vimos anteriormente, un embarazo normal produce un estado de hipercortisolismo fisiológico, el cual está provocado por la producción placentaria de ACTH y CRH que aumentan la producción de cortisol, además existe una disminución de la función normal del circuito de retroalimentación negativa a nivel de hipófisis-hipotálamo, lo cual evita que exista una menor producción de factores liberadores hipotalámicos; sin embargo, es de tenerse en cuenta que a pesar de este aumento fisiológico del cortisol, este continúa mostrando las variaciones circadianas habituales. Este aumento del cortisol hace más complicado el diagnóstico de estados de aumento como el síndrome de Cushing, o también de deficiencia como el síndrome de Adisson, por lo cual se debe hacer una evaluación más profunda y no solo basada en los niveles absolutos del cortisol en sangre en los casos que se sospechen dichas alteraciones.<sup>(14)</sup>

Otras de las influencias endocrinológicas la producen los estrógenos, que provocan un aumento al doble de la síntesis hepática de la globulina

que une a la tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por lo cual los niveles totales de hormonas tiroideas séricas van en aumento; sin embargo, su fracción libre permanece sin modificaciones, y a pesar de este incremento en los niveles hormonales, el tamaño de la glándula tiroidea permanece sin alteraciones. La secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por parte de la hipófisis anterior disminuye transitoriamente en el primer trimestre como resultado de los niveles aumentados de hormona gonadotropina coriónica (HCG) que tiene una estructura similar a la TSH, lo cual produce una retroalimentación negativa, aunque regresa lentamente a sus valores normales para el final del embarazo.

Se debe tener en cuenta también que el embarazo se asocia con una deficiencia relativa de yodo debida al transporte activo de yodo a través de la barrera fetoplacentaria, así como su mayor excreción urinaria, por lo cual los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan un aumento en la ingesta de yodo en el embarazo de 100 a 200 mg al día, en especial en las zonas con déficit de yodo.<sup>(15)</sup>

## **7. Cambios metabólicos**

Como era de esperar y respondiendo a tantos cambios anatómicos y fisiológicos que la gestación produce en la grávida, el metabolismo materno experimenta cambios sustanciales durante el embarazo; en un comienzo, al inicio de la gestación se puede observar un estado anabólico en la mujer gestante, con un aumento en las reservas de grasa y pequeños aumentos en la sensibilidad a la insulina. La mayoría de los nutrientes se almacenan en las etapas tempranas del embarazo para soportar las demandas feto-placentarias y maternas de la gestación tardía y la lactancia. En contraste, el embarazo tardío se caracteriza como un estado

catabólico con un aumento de la resistencia a la insulina, lo que resulta en mayores concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres, permitiendo su mayor utilización como sustrato para el crecimiento del producto de la concepción. Las células beta del páncreas, encargadas de la secreción de insulina, presentan hiperplasia durante el embarazo, resultando en un aumento en la producción de insulina y en mayor sensibilidad a ella al inicio del embarazo, seguida por una resistencia progresiva a dicha hormona. Este cambio fisiológico, como respuesta a el aumento de los niveles de hormonas placentarias, crea esta resistencia a la insulina en la embarazada, comenzando en el segundo trimestre y presentando un pico en el tercero. La elevación de distintas hormonas «diabetogénicas» en el embarazo, entre ellas el lactógeno placentario, cortisol, progesterona y prolactina, contribuyen a este estado de disminución de sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético. A pesar de esta resistencia a la insulina, los niveles de glucosa en ayunas se mantienen en niveles normales por diversos mecanismos: aumento en el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, aumento en el uso de glucosa por los tejidos periféricos, disminución en la producción hepática de glucosa y utilización de glucosa por parte del feto. A nivel hepático, la producción de glucosa en ayunas aumenta alrededor de un 30 % a medida que avanza el embarazo, en especial al final del segundo trimestre; de allí la importancia del tamizaje para detectar diabetes gestacional, como *screening*; también se incrementa de manera importante el tejido graso, especialmente en mujeres que sobrepasan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya tenían un índice de masa corporal mayor o igual a 28-30, lo que resultará en aumento de las demandas de la insulina. La hipoglucemia relativa resulta en lipólisis, permitiendo de esta manera a la embarazada usar en forma preferencial los ácidos grasos como combustible metabólico y reservando al mismo tiempo la glucosa y

los aminoácidos para el feto. Ahora bien hay que tener en cuenta también que en pacientes con alteraciones en la reserva funcional pancreática u obesidad con resistencia a la insulina pre-existente, puede presentarse una producción de insulina insuficiente que conduzca a diabetes gestacional. Por otro lado, las mujeres embarazadas requieren un aumento en el consumo de proteínas durante la gestación ya que los aminoácidos resultantes de su catabolismo son transportados activamente a través de la placenta, por lo que el catabolismo proteico disminuye progresivamente a la vez que las reservas lipídicas se emplean como principal fuente de energía. Debido a todos estos cambios metabólicos, se produce un aumento de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos en el estado grávido puerperal, en especial durante el segundo trimestre, mientras que en el tercero se caracteriza por el consumo de las reservas lipídicas almacenadas previamente. En el estudio metabólico, podremos apreciar también una lipólisis aumentada, la cual libera glicerol que se empleará como sustrato preferente para la gluconeogénesis materna, dejando de esta manera a la glucosa materna como principal aporte para el consumo fetal. Durante el ayuno materno, los ácidos grasos libres se convierten en cuerpos cetónicos en el hígado materno y estas cetonas pueden cruzar la placenta con facilidad para ser empleadas por el metabolismo fetal.<sup>(16-17)</sup>

## **8. Cambios inmunológicos**

Finalmente, no podemos dejar de analizar otro de los cambios que resultan muy importantes para la correcta evolución y conclusión del embarazo normal, es decir, los cambios que ocurren en el sistema inmunológico materno; aquí es muy importante recordar que el desarrollo de un nuevo ser genéticamente diferente al organismo materno,

presupone que debe existir un mecanismo de adaptación, de «tolerancia» inmunológica para evitar que el sistema inmunológico de la madre «rechace» al organismo del feto en desarrollo.

Estos cambios, tremendamente necesarios, y ajustes del sistema inmunológico comprenden tanto cambios locales a nivel del endometrio y la placenta como cambios sistémicos. En este sentido se ha propuesto que existen tres etapas durante el embarazo: en la primera etapa (primer trimestre) existe una importante inflamación local a nivel de endometrio que es importante para que ocurra la implantación y la correcta formación de la placenta; en el segundo trimestre existe un estado anti-inflamatorio con un predominio de la respuesta Th2 de los linfocitos y, finalmente, durante el tercer trimestre nuevamente existe otra fase de inflamación mediada por una respuesta linfocítica Th1 que resulta importante para el inicio y progresión del trabajo de parto. De acuerdo a esto es importante resaltar que la idea de que el embarazo es un estado de inmunodepresión constante y generalizado resulta incorrecto, ya que la existencia de periodos de inflamación durante el embarazo resulta también importante para la correcta evolución de la gestación; conjuntamente y en forma adicional se ha demostrado que la microbiota uterina normal juega un papel sumamente importante en los mecanismos de regulación y tolerancia inmunológica. Por esta razón resulta claro que los cambios inmunológicos durante el embarazo no son uniformes, sino que se encuentran estrechamente regulados y son muy dinámicos. De la misma forma que con los cambios que ocurren en otros sistemas, los trastornos de estos mecanismos de tolerancia inmunológica pueden generar complicaciones graves como la preeclampsia, el parto pretérmino, la isoimmunización materno-fetal e incluso el aborto espontáneo.<sup>(18)</sup>



## 9. Cambios psicológicos

Así como no podemos negar que el siglo XXI es el siglo del avance de las comunicaciones, con el gran crecimiento de la telefonía celular y el sin límite de Internet y las redes sociales, tampoco podemos ignorar que también será recordado como el siglo donde se han diagnosticado la mayor prevalencia de las patologías emocionales y psiquiátricas.

Pero vemos con tristeza que no ha sido equitativo el descubrimiento y accesibilidad de diferentes fármacos para cada una de las patologías diagnosticadas. Y si esto ocurre en la población general, no podrían estar exentas las pacientes en el estado grávido-puerperal.

En el contexto de la maternidad, como ya hemos visto anteriormente, los múltiples cambios físicos y hormonales, así como los cambios en el estilo de vida de la mujer, pueden llevar a la aparición de manifestaciones emocionales y psicológicas, que podrían denominarse normales o fisiológicas. La gravedad o seriedad de estas alteraciones aparece cuando se tornan patológicas.

De esta manera, el embarazo y el puerperio pueden actuar como gatillos disparadores, desencadenantes o detonantes de reacciones psicológicas que varían desde el simple estrés emocional leve hasta trastornos psiquiátricos más graves, como es la depresión mayor o la psicosis postparto, patologías más representativas por el considerable porcentaje de mujeres al que afecta, especialmente en el postparto inmediato, ya que se considera que pueden oscilar entre un 10 a 20 %.

Si bien a nivel clínico el conocimiento de cómo afectan los factores psicológicos sobre el desarrollo de la gestación, el parto y el puerperio puede significar una mejora tanto para la calidad asistencial como para el grado de satisfacción de la mujer, se considera que el poder disfrutar de

un momento tan importante comienza desde la alegría, por eso apoyar la realización de una prevención primaria y una detección precoz de las patologías psicoemocionales es la base para un desarrollo natural del embarazo y el puerperio. Además, una mejora en la situación psicológica de la mujer durante la gestación y el postparto podría reducir complicaciones posteriores, por lo que se estaría contribuyendo a una reducción de los gastos sanitarios. Sabemos que la mayoría de los sistemas de salud, cuentan con servicios especializados para la atención del control prenatal, pero en general estos servicios se refieren casi exclusivamente a los controles físicos y evolución de la gestación, y son muy pocos los servicios de salud que tienen, dentro de su programa de control prenatal, un desarrollo óptimo de la vigilancia y evolución de la salud mental de las pacientes gestantes.

La aplicación de estos controles de salud mental nos permitirá encontrar tempranamente alteraciones psicoemocionales en nuestras pacientes; seguramente se tratará de patologías que a menudo pasan desapercibidas y que frecuentemente no se comparten ni dentro ni fuera de los límites familiares. Suponen un tema del que la mujer rehúye hablar ya que lo vive como un fracaso personal, y con una importante carga de culpa. Indudablemente que no existe el modo de impedir totalmente la aparición de todas estas complicaciones, sin embargo sí se pueden atenuar mediante la colaboración y la atención continuada entre diferentes servicios asistenciales como Atención Primaria, el servicio de Obstetricia del hospital de referencia y grupos de apoyo o asistencia psicológica/psiquiátrica en función de la gravedad que se presente.

De este modo, desde Atención Primaria se pueden detectar factores de riesgo en el momento del diagnóstico del embarazo, educar a la mujer en la identificación temprana de signos de patología y promoción de un estilo

de vida saludable, y ofrecer o derivar a otro tipo de atención más específica en base a la gravedad de la situación, y a la manifestación patológica que presente. Por otro lado, posterior a la terminación de la gestación, desde el servicio de Obstetricia se puede actuar mediante la identificación precoz de sintomatología durante los primeros días del puerperio. Se trata de medidas que pueden mejorar la calidad de vida de la mujer y evitar un diagnóstico tardío, y por lo tanto una instauración más avanzada de la patología que dificulte su tratamiento.

Los cambios psicoemocionales de la gestante nacen con el diagnóstico del propio embarazo, ya que desde los cambios hormonales se desprenderán también los diferentes cambios metabólicos, endocrinológicos, etc., como hemos visto en párrafos anteriores.

Para resumir, podemos decir que hay dos grandes pilares que sostienen los mayores cambios psicoemocionales de la mujer embarazada, los *factores sociales* por un lado y por otro los *factores psicológicos* propiamente dichos.

### **Factores sociales**

Las perspectivas que enmarcan la predisposición con la que una mujer se va a enfrentar al proceso de la maternidad vienen definidas por la cultura, la sociedad y el momento histórico en el que se haya educado. En todas las culturas se ha adjudicado a la mujer el papel de principal responsable en los cuidados y las labores relacionadas con la asistencia de los hijos. Sin embargo, en la sociedad en la que vivimos actualmente, en un país occidental del siglo XXI, cada vez es mayor el número de mujeres que tienen un empleo remunerado, siendo en muchos casos el sueldo básico del que se sustenta la unidad familiar. De este modo existen otras variables que, sumadas a lo anterior, son determinantes en el afrontamiento de la maternidad.

## **Factores psicológicos**

Las características propias de la personalidad de la mujer son la base que va a definir en gran medida la forma en la que va a enfrentarse a la transición a la maternidad y, por lo tanto, a los cambios que lleva consigo. Dentro de los rasgos de la personalidad, el grado de autoestima y de confianza en sí misma que tenga puede influir tanto de manera negativa como positiva. Va a ser determinante también la estabilidad psicoafectiva de la mujer, es decir, la capacidad que tenga para afrontar y resolver posibles situaciones adversas y es muy importante también la situación de vínculo con el padre de su hijo, el estado en que se encuentre esta relación. Aquellas mujeres que ya son inestables emocional y psicológicamente van a sufrir mayores cambios.

Es importante conocer la presencia de antecedentes psiquiátricos previos, bien sean antecedentes personales o familiares, ya que aumenta el riesgo de repetición o aparición de trastorno psiquiátrico durante esta etapa. Por último, los motivos o situaciones que hayan llevado a la madre a tener un hijo pueden ser el origen de conflictos mentales posteriores. El ejemplo más claro de esto se da cuando se trata de un embarazo no deseado, aunque buscar tener un hijo para unir a la pareja, satisfacer a otro hijo o afrontar un duelo son razones equivocadas, que del mismo modo pueden llevar consigo este tipo de problemática.

Algunos autores sostienen que el modo en que la madre viviera su infancia puede tomar parte en la gestación. La madre evoca recuerdos de su infancia, de tal forma que si la recuerda con gratitud puede imaginar con ilusión cómo será la infancia del bebé que espera. Sin embargo, si ésta fue traumática, esa antigua angustia puede llevarla a interrumpir el embarazo o manifestar una angustia o depresión importantes <sup>(19-20-21-22-23)</sup>

Por todo expuesto y sabiendo de antemano que cada persona es diferente, su nacimiento, su niñez, su adolescencia todo marcará un derrotero que la hará única e irrepetible; será ella y sus circunstancias, y nunca podremos encontrar un modelo, un patrón que pudiese repetirse y aplicarse a otra persona, ya que seguro que estaríamos equivocados. Por lo tanto para finalizar este tópico tan importante entre los cambios fisiológicos que sufre la mujer embarazada, me quedaré con una frase creada por **ALICIA OIBERMANN** en el año 2005 que resume en pocas palabras todo lo que hemos expuesto anteriormente: «Consideramos que el proceso de la maternidad representa una crisis vital que afecta a todo el grupo familiar. La mujer superará esta crisis en función de su historia personal, su situación psicosocial, su personalidad y la ubicación del bebé en el encadenamiento histórico familiar».<sup>(24)</sup>

## Epigenética

No podíamos cerrar el capítulo de modificaciones fisiológicas del embarazo sin detenernos unos instantes en este tema tan de actualidad y que aún con pocos conocimientos o profundización, hemos visto cómo impactan en el desarrollo del embarazo y principalmente en la vida futura del producto de la gestación.

Muchos artículos denominan a esta etapa del desarrollo, tanto del embarazo como del recién nacido, «los primeros mil días de vida». Etapa que abarca como su nombre lo indica desde la concepción hasta los dos años de vida del recién nacido; y que podemos decir, tratando de sintetizar este cuadro, al parecer de tanta importancia en la vida del ser humano, que es la etapa de mayor impacto entre la salud y la enfermedad, ya que

se ha visto que el buen o mal desarrollo de este tiempo podría ser la bisagra de todas las vicisitudes entre la salud y la enfermedad del hombre.

Existen temas como «Impacto epigenético en el desarrollo humano», «Influencia epigenética en salud y enfermedad», «Enfermedades del adulto de origen fetal», etc. que tratan de poner de manifiesto un sinnúmero de cambios y modificaciones que ocurren en el interior del útero materno y posteriormente en los primeros años de vida. Es debido a ello que necesitamos tener un mínimo de conocimientos sobre el tema para poder enfrentar e incluso diagnosticar y corregir ciertas manifestaciones clínicas, metabólicas, hormonales y endocrinológicas entre otras que podrían dejar una secuela a posteriori.

Para poder adentrarnos en el tema específico que queremos tratar podemos decir que en, un contexto general, el genoma humano haploide está compuesto de tres mil millones de pares de bases, divididos en 23 moléculas de ADN, que serán los responsables de la formación de los cromosomas y que contienen unos 25.000 genes. Profundizando aún más, podemos comentar que estos genes representan solamente alrededor del 3 al 4 % del genoma humano; el resto son secuencias no codificantes, y cuya función, a la luz de las últimas investigaciones es aún desconocida. El genoma es idéntico en todas las células y potencialmente todos los genes podrían expresarse, y esto quiere decir transcribirse y formar ARN mensajero para culminar el proceso en la formación de un polipéptido en cada célula y tejido. Pero, sabemos que esto no es así, ya que hay mecanismos, llamados *epigenéticos*, que silencian o activan genes, permitiendo la adaptación al entorno circundante, uno de los procesos reguladores fundamentales de los seres vivos, que depende en parte de la existencia de una gran diversidad de tipos celulares que proporcionan la capacidad de adaptación a los cambios ambientales. Actualmente se

admite que, además del código genético, existe otro código que, independientemente de la secuencia del gen, determina la apertura o cierre de la cromatina para exponer o no una determinada región del ADN, permitiendo su transcripción. Este es el *código epigenético*, constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas, que a diferencia del inmutable código genético, es dinámico, flexible y modificable, dependiendo de cambios químicos realizados sobre el ADN y/o las histonas, que a su vez son influidos por factores ambientales. Los genes se expresan o no dependiendo de ciertas condiciones bioquímicas, como la metilación del ADN, la acetilación de las histonas y otros cambios intrínsecos.

Las alteraciones epigenéticas están implicadas en numerosas enfermedades comunes, incluyendo la hipertensión arterial en el embarazo. En el proceso de aterosclerosis, por ejemplo, la formación de la placa de ateroma se debe a una susceptibilidad genética, a una dieta rica en grasas y a la existencia de un patrón epigenético de expresión de genes relacionados con el metabolismo de las grasas. La aparente relación entre malnutrición materna, bajo peso al nacer y mayor probabilidad de presentar HTA en la edad adulta estaría condicionado por factores epigenéticos.

Los últimos estudios e investigaciones sobre el tema, proponen que el vínculo entre dos períodos de desarrollo diferentes, como el nacimiento y la adultez, serían los cambios en la regulación de ciertos genes, inducidos por factores ambientales, que llevarían finalmente a una susceptibilidad aumentada para ciertas enfermedades crónicas del adulto. A modo de ejemplo podemos reafirmar que la preeclampsia, con su componente hipertensivo, también tiene una importante influencia epigenética. Por ello ya numerosos autores coinciden que en la mayoría de los casos, más del

90 %, la HTA no depende de una causa única, sino que es de origen poligénico y multifactorial.

Y para concluir este apartado sobre la epigenética, podemos decir entonces, a modo de conclusión que «la epigenética es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN pero sí son heredables». Dentro de las fuentes productoras de modificaciones importantes de los genes son los factores ambientales, que aleatoriamente pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. A través de la regulación epigenética se puede observar y analizar cómo es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma, la cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos según el medio ambiente en donde le tocó desarrollarse. Estas modificaciones presentan un alto grado de estabilidad y, al ser heredables, se puedan mantener en un linaje celular por muchas generaciones. Estos conceptos adquieren real importancia, ya que, cuando hay errores en las modificaciones, se pueden generar enfermedades que perduren en una familia por mucho tiempo.

La regulación epigenética se puede dar por cambios producidos en la conformación de la cromatina según la interacción de esta con las histonas. Este es un punto sumamente clave de regulación, ya que el estado en el que se encuentre la cromatina determina el momento, el lugar y la forma en que un gen puede ser expresado o no. Si la cromatina se encuentra altamente condensada, los elementos de transcripción no pueden acceder a dicha región del ADN y, por lo tanto, el gen no se transcribe; es decir, el gen es silenciado. En contraste, si la cromatina no se encuentra condensada, los activadores de transcripción se pueden unir a las regiones promotoras para que ocurra la transcripción del gen. Esta es



una de las formas en que se da la regulación del genoma. Se ha determinado que hay tres procesos epigenéticos de regulación:

1. metilación del ADN;
2. modificación de las histonas;
3. efecto de los ARN pequeños no codificantes.

Pero este mecanismo silencioso, continuo, y de interés apasionado, es parte de otra historia, que seguramente veremos en otros capítulos mas adelante.<sup>(25-26-27)</sup>

## Comentarios finales y conclusiones

Y llegado a este punto, podemos decir que a pesar de que podríamos estar conversando sobre el tema elegido para este capítulo un tiempo más prolongado, sería conveniente llegar al punto final, en este que fue un repaso de las innumerables modificaciones que sufre el organismo materno a lo largo de su gestación. Dejando como comentario y a modo de conclusión que la fisiología materna experimenta muchos y diversos cambios dentro de la constitución anatómica y funcional del embarazo normal, como dijimos al principio del capítulo, estos comienzan desde etapas muy tempranas del embarazo, evolucionan de manera gradual y continúan durante toda la gestación. Muchos de estos cambios suponen un verdadero estado de estrés fisiológico y psicológico para el organismo de la embarazada, por esta razón resulta crucial que la mujer esté preparada y en un estado de salud óptimo para poder enfrentar adecuadamente todas estas grandes modificaciones y, por lo tanto, el embarazo no resulte en estados patológicos; así mismo, el médico responsable del control prenatal del embarazo normal, que suele ser el médico general, familiar o de primer contacto, debe estar familiarizado con

los principales cambios fisiológicos, anatómicos y psicoemocionales, así como los síntomas y signos que derivan de ellos para poder hacer una detección y atención oportuna de los probables estados patológicos que pongan en riesgo el bienestar de la madre y del producto de la concepción. Para esto también será importante que el médico conozca y aplique los lineamientos vigentes sobre la atención prenatal de la mujer embarazada, que especifica las maniobras de exploración clínica y los estudios de laboratorio necesarios en cada etapa del embarazo. Y para el cierre, nunca más acertadas las viejas y repetidas palabras que nos enseñaban nuestros maestros allá lejos, en nuestros comienzos como alumnos y estudiantes de medicina: *quien no sabe lo que busca, seguro no entiende lo que encuentra.*

## Bibliografía

- (1) BAJO J, MELCHOR J, MERCÉ L. *Fundamentos de Obstetricia* (SEGO). Primera edición. 2007.
- (2) BONICA JJ. Maternal anatomic and physiologic alterations during pregnancy and parturition. En: *Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia*. 2<sup>nd</sup> ed., Baltimore, L. Williams & Wilkins, 1995, pág. 45-61.
- (3) TALBOT L, MACLENNAN K. Physiology of pregnancy. *Anaesth & Intensive Care Med*. 2016;17(7):341-345. <<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.04.010>>
- (4) SOMA PILLAY P, NELSON PIERCY C, TOLPPANEN H, MEBAZAA A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27:89-94. <[doi:10.5830/CVJA-2016-021](https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021)>
- (5) HALL ME, GEORGE EM, GRANGER JP. El Corazón durante el embarazo. *Rev Esp de Cardio*. 2011;64(11):1045-1050. <[doi:10.1016/j.recesp.2011.07.009](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.009)>
- (6) BODY C, CHRISTIE JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):267-283. <<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.005>>

- (7) CARLIN A, ALFIREVIC Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(5):801–823. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005>>
- (8) CREASY R, RESNICK R, IAMS J, LOCKWOOD C, MOORE T. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice.* 6<sup>th</sup> ed., 2009.
- (9) CHANDRA S, TRIPATHI AK, MISHRA S, AMZARUL M, VAISH AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012;28(3):144-146. <<https://doi.org/10.1007/s12288-012-0175-6>>
- (10) GOONEWARDENE M, SHEHATA M, HAMAD A. Anemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol.* 2012;26(1):3-24. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010>>
- (11) CHURCHILL D, NAIR M, STANWORTH SJ, KNIGHT M. The change in haemoglobin concentration between the first and third trimesters of pregnancy: a population study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):359. <<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2495-0>>
- (12) GULMI F, FELSEN D, VAUGHAN E. Patho physiology of urinary tract obstruction. En: *Campbell's Urology.* Philadelphia: Saunders, 2002.
- (13) SCHULMAN A, HERLINGER H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol.* 1975;48(572):638-642. <<https://doi.org/10.1259/0007-1285-48-572-638>>
- (14) BEGUM-HASAN J, MURPHY BEP. In vitro stimulation of placental progesterone production by 19-nortestosterone and C-19 steroids in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):838-845. <<https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517375>>
- (15) EMMI AM, SKURNICK J, GOLDSMITH LT, ET AL. Ovarian control of pituitary hormone secretion in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(6):1359-1363. <<https://doi.org/10.1210/jcem-72-6-1359>>
- (16) MEDINA PÉREZ EA, SÁNCHEZ REYES A, HERNÁNDEZ PEREDO AR, MARTÍNEZ LÓPEZ MA, JIMÉNEZ FLORES CN, SERRANO ORTIZ, ET AL. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina Interna de México.* 2017;33(1):91-98.
- (17) LAIN KY, CATALANO PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938-948. <<https://doi.org/10.1097/grf.0b013e31815a5494>>
- (18) MOR G, ALDO P, ALVERO AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-482. <<https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>>

- (19) ALVARADO R, MEDINA E, ARANDA W. El efecto de variables psicosociales durante el embarazo, en el peso y la edad gestacional del recién nacido. *Revista Médica de Chile*. 2002;130(5):561-568.
- (20) ASHTON N. Perinatal development and adult blood pressure. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:731-740. <<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000000700002>>
- (21) AUSTIN MP, LEADER L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000;40(3):331-337. <<https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2000.tb03344.x>>
- (22) BARKER DJP. *Mothers, babies and health in later life*. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1998.
- (23) BARKER DJP, FORSÉN T, UUTELA A, OSMOND C, ERIKSSON JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;323:3281-3285. <<https://doi.org/10.1136/bmj.323.7324.1273>>
- (24) OIBERMAN A (Investigadora del CONICET, docente de la Facultad de Psicología, UBA; docente de la Facultad de Humanidades, Universidad de Palermo).
- (25) MONK D, MACKAY DJG, EGGERMANN T, MAHER ER, RICCIO A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019;20(4):23548. <[doi:10.1038/s41576-018-0092-0](https://doi.org/10.1038/s41576-018-0092-0)>
- (26) MORRIS BJ, WILLCOX BJ, DONLON TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1718-1744. <[doi:10.1016/j.bbadis.2018.08.039](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039)>
- (27) LESSEUR C, CHEN J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(4):531-543. <[doi:10.1007/s40572-018-0217-9](https://doi.org/10.1007/s40572-018-0217-9)>



# Semiología de la mujer gravídica

**EDUARDO VALENTI**

CÁTEDRA DE OBSTETRICIA, FACULTAD DE MEDICINA (UBA)

**JESSICA LILIANA CAMPOS FLORES**

**JULIETA REPETTO**

HOSPITAL MATERNO INFANTIL «RAMÓN SARDÁ»

## Resumen

Conocer la semiología de la mujer embarazada es de suma importancia para la evaluación de sus cuidados durante el control prenatal, trabajo de parto y puerperio. Es la herramienta necesaria para ser utilizada en la atención primaria de salud; herramienta que conociéndola nos entrega una muy rica información de la mujer embarazada.

## Palabras clave

Semiología; control prenatal; maniobras de Leopold.

## Introducción

La semiología es la parte de la medicina que estudia los signos y síntomas de los diferentes sistemas y sus enfermedades, los cuales constituyen el instrumento de trabajo que permite apreciar la situación clínica de un paciente y establecer un diagnóstico.

Todo examen de una mujer embarazada debe comenzar con un adecuado interrogatorio que contemple los antecedentes personales, familiares, ginecológicos, obstétricos, y su caracterización socioeconómica y educativa, seguida por un examen clínico general que incluya la edad de la paciente y los datos antropométricos (peso, altura y BMI).

Una vez realizado el examen clínico general se deberá abordar la semiología obstétrica en particular, abarcando el diagnóstico del embarazo, el establecimiento de la edad gestacional y la fecha probable de parto, y la evaluación de la paciente en el embarazo del primer, segundo y tercer trimestre.

## Semiología del embarazo del primer trimestre

### 1. Diagnóstico del embarazo en el primer trimestre

El diagnóstico de embarazo se basa en la presencia de cualquiera de los siguientes signos:

- Detección de gonadotropina coriónica humana (HCG) en sangre o en orina.
- Visualización ecográfica.
- Identificación de la actividad cardíaca por Doppler.

**Detección de gonadotropina coriónica humana (hCG):** la detección de gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina es la base de todas las pruebas de embarazo. Las pruebas que se realizan en suero son más sensibles, es decir tienen la capacidad de detectar niveles de concentración más bajos de HCG que las pruebas en orina. La hCG se secreta en la circulación materna después de la implantación, lo que generalmente ocurre de 8 a 10 días después de la ovulación, y a partir de ese momento es que se puede detectar con una prueba estándar de hCG en suero.

La concentración de hCG se duplica cada 29 a 53 horas durante los primeros 30 días después de la implantación de un embarazo intrauterino viable; y un aumento más lento sugiere la probabilidad de un embarazo anormal (saco anembrionado, muerte embrionaria precoz o embarazo ectópico). Su concentración alcanza su punto máximo entre las 8 y 10 semanas de gestación, con un promedio de 60.000 a 90.000 miliunidades internacionales/mL, aunque el rango normal es bastante amplio (5.000 a 150.000 miliunidades internacionales/mL o más). De manera que los niveles de hCG no son útiles para estimar la edad gestacional, excepto en las primeras tres semanas posteriores a la concepción. Después de las 8 a 10 semanas de gestación, el nivel de hCG disminuye, alcanzando una concentración media de aproximadamente 12.000 miliunidades internacionales/mL a las 20 semanas, con un rango normal amplio de 2.000 a 50.000 miliunidades internacionales/mL o más. Luego la concentración de hCG se mantiene relativamente constante desde aproximadamente las 20 semanas hasta el término del embarazo.

**Visualización ecográfica:** la ecografía del embarazo precoz debe idealmente realizarse por vía transvaginal, sin que esto genere ningún prejuicio al embarazo.

Por esta vía la secuencia de aparición de estructuras es la siguiente:

- 4,5 a 5 semanas: saco gestacional.
- 5 a 6 semanas: saco vitelino.
- 5,5 a 6 semanas: la visualización del embrión con actividad cardíaca determina o confirma la viabilidad del embarazo.

Por lo tanto, para poder visualizar un embarazo por ecografía transvaginal, éste debe ser mayor a 5 semanas o tener una concentración en sangre de hCG por encima de 3.510 unidades internacionales/L (límite discriminatorio).

La visualización ecográfica permite no solo diagnosticar el embarazo, sino también determinar su correcta localización, la presencia del embrión y su vitalidad, la presencia de embarazo múltiple y en ese caso establecer correctamente la corionicidad y amnionicidad y establecer de manera precisa la edad gestacional.

**Detección de la actividad cardíaca fetal:** la actividad cardíaca fetal puede ser detectada por un dispositivo Doppler manual (detector de latidos fetales) a partir de las 12 semanas.

La anamnesis y la exploración física solamente no son métodos sensibles para el diagnóstico certero de embarazo, pero su conocimiento es útil para la sospecha de embarazo y la de posibles complicaciones.

## **2. Signos y síntomas del embarazo precoz**

Los signos y síntomas más frecuentes en el embarazo precoz son la amenorrea, las náuseas y/o vómitos, el agrandamiento y la sensibilidad de los senos, el aumento de la frecuencia de la micción sin disuria y el cansancio. También pueden presentarse calambres o dolor leve en hipogastrio, distensión abdominal, constipación, acidez, congestión nasal,



antojos o aversión por las comidas, cambios de humor, dolor lumbar y molestias anexiales entre otros.

**Amenorrea:** es la ausencia de menstruación en una mujer de edad fértil. Éste es el signo cardinal del embarazo, y su sospecha aumenta si la paciente refiere actividad sexual sin el uso de método anticonceptivo. Muchas veces este signo es difícil de evaluar debido a que muchas mujeres tienen ciclos irregulares o debido a la presencia de sangrado en las primeras semanas del embarazo que puede confundirse con la menstruación.

**Aumento del tamaño uterino:** el útero aumenta aproximadamente 1 cm por semana a partir de las 4 semanas, y se mantiene intrapélvico hasta las 12 semanas, cuando puede palparse justo por encima de la sínfisis pubiana. A las 16 semanas el fondo uterino se palpa a mitad de camino entre la sínfisis pubiana y el ombligo. El útero y el cérvix también experimentan un reblandecimiento, y es justamente este reblandecimiento del segmento uterino lo que permite que el cuerpo uterino se pliegue sobre el cérvix.

**Cambios en los genitales:** la mucosa de la vulva, la vagina y el cuello se congestionan y se tornan de una coloración azulada (Signo de Chadwick) a partir de las 8-12 semanas.

**Cambios en las mamas:** las mamas aumentan de tamaño, se tornan más sensibles, la areola se oscurece y la red venosa se vuelve más visible.

### **3. Diagnóstico de edad gestacional y fecha probable de parto**

**Diagnóstico de la edad gestacional:** la edad gestacional, corresponde a la edad menstrual, y representa la edad pos-concepcional +14 días. La forma más exacta de establecer la edad gestacional es por medio de la

medición de la longitud embrionaria máxima o longitud craneocaudal (LEM-CRL) por ecografía entre las 10 y las 14 semanas de gestación. A medida que nos alejamos de las 14 semanas de gestación el error de la ecografía para estimar la edad gestacional real del feto es cada vez mayor.

Datar el embarazo en forma precisa es esencial para el seguimiento adecuado posterior, fundamentalmente en lo referido al control del crecimiento fetal y en la toma de conductas que dependen de la edad gestacional.



La fecha de última menstruación (FUM) corresponde al primer día del último ciclo menstrual que presentó la paciente. A partir de esta podemos calcular la edad gestacional sumando los días desde esa fecha hasta al momento actual y luego dividiéndolos por 7 para que nos dé la edad gestacional en semanas. Calcular la edad gestacional de ésta manera solo es posible si la paciente presentó ciclos regulares los últimos 6 meses, no tomaba anticonceptivos ni ningún tratamiento hormonal, no estaba amamantando y recuerda con exactitud esa fecha, y aún en estas condiciones el cálculo de la edad gestacional por medio de la FUM puede tener una variabilidad de hasta 2 semanas.

Por todo esto, si disponemos de una ecografía entre las 10 y las 14 semanas se deberá tomar la edad gestacional calculada por esta y

despreciar la calculada por la FUM, salvo que estas coincidan con una diferencia menor a 3-5 días.

**Diagnóstico de la fecha probable de parto:** la duración normal del embarazo clásicamente ha sido considerada como un período de 280 +/- 14 días, lo que equivale a 40 +/- 2 semanas. Sabiendo esto es muy fácil calcular la fecha probable de parto a partir del conocimiento de la edad gestacional o FUM.

- **Cálculo a partir de la edad gestacional por ecografía precoz:** por todo lo expresado anteriormente, el cálculo de la fecha probable de parto será más preciso si lo calculamos con una edad gestacional lo más precisa posible, idealmente la obtenida entre las 10 y las 14 semanas. El propio sistema del ecógrafo al calcular la edad gestacional a través de la medición del CRL nos informará la fecha probable de parto que corresponde a las 40 semanas de embarazo.
- **Cálculo a partir de la FUM:** se debe tener presente que el diagnóstico de la fecha probable de parto calculada de esta manera presenta una variabilidad de +/- 2 semanas. Existen muchos métodos para calcular la fecha probable de parto a partir de la FUM:
  - **Regla de Pinard:** al día en que terminó la última menstruación se le agregan 10 días y se retroceden 3 meses.
  - **Regla de Naegele:** al primer día de la última menstruación se le suman 7 días y se retroceden 3 meses.
  - **Regla de Wahl:** al primer día de la última menstruación se le suman 10 días y se retroceden 3 meses. Ésta es la más usada.
  - **Uso de calendarios o aplicaciones digitales** que calculan 280 días desde la FUM ingresada.

# Semiología del embarazo del segundo y tercer trimestre

## 1. Diagnóstico de embarazo en el segundo y tercer trimestre

El diagnóstico de embarazo durante el segundo y tercer trimestre puede realizarse por la constatación de los movimientos activos del feto, la auscultación fetal, la palpación de partes fetales a través del abdomen materno, o por medio de una ecografía, constituyendo todos estos signos certeros de embarazo.

## 2. Signos y síntomas en el embarazo del segundo y tercer trimestre

**Exploración del abdomen:** la inspección del abdomen materno tiene mayor utilidad durante la segunda mitad del embarazo. Se pueden observar estrías, cambios en la pigmentación de la piel principalmente a nivel de la línea alba, y la presencia de cicatrices previas que podrían relacionarse con antecedentes ginecológicos u obstétricos de importancia para el embarazo actual.

**Palpación abdominal:** la palpación del abdomen permitirá conocer el tamaño, la consistencia y las posibles desviaciones del útero, así como hacer diagnóstico de la ubicación fetal y sospechar la presencia de más de un feto.

**Valoración de la altura uterina:** la técnica correcta para realizar la medición de la altura uterina es por medio de una cinta métrica inextensible, y se toma desde el borde superior de la sínfisis pubiana hasta el fondo uterino. Si bien este examen es habitual, sólo puede ser orientativo, y no hay evidencia suficiente que recomiende utilizar rutinariamente la medición de la altura uterina durante el cuidado prenatal.

**Auscultación de la frecuencia cardíaca fetal:** la auscultación de los latidos fetales permite verificar la vitalidad. Esta puede realizarse mediante el uso del Doppler obstétrico (en embarazos mayores a 12 semanas) o del estetoscopio de Pinard (en embarazos mayores a 20 semanas), para lo cual es necesario conocer el foco de auscultación máxima. En los embarazos menores a 20 semanas éste se encuentra en la línea media, infraumbilical, y después de las 28 semanas se identificará el foco de auscultación máxima en el lugar donde estimemos se encuentre el hombro fetal. La frecuencia cardíaca fetal normal oscila entre 110 y 160 latidos por minuto, para no confundir los latidos fetales con los maternos, se pueden auscultar controlando simultáneamente el pulso en la embarazada.

**Uso del Doppler obstétrico:** se aplica una gota de gel para ultrasonido en el transductor doppler, se apoya el transductor sobre el abdomen materno (en el foco apropiado) presionando suavemente para evitar ruido, se enciende el aparato y se ajusta el volumen, el transductor se inclina lentamente en varias direcciones hasta oír los latidos.

**Uso del estetoscopio de Pinard:** se coloca la parte ancha del estetoscopio de Pinard en el foco de auscultación máxima, se aplica el pabellón auricular sobre el extremo opuesto del estetoscopio, presionando suavemente, se quita la mano de modo que el estetoscopio quede aprisionado entre el abdomen materno y el pabellón auricular. Con el silencio ambiental necesario es posible detectar los latidos fetales y medir su frecuencia en un minuto.

**Percepción materna de los movimientos fetales:** al inicio del embarazo los movimientos no pueden percibirse, la percepción materna se produce entre las 16 y las 20 semanas de edad gestacional.

**Percepción palpatoria de partes fetales:** cuando el feto está suficientemente desarrollado, las partes fetales pueden ser diferenciadas

unas de otras por palpación abdominal. Esto es más factible después de las 26 semanas de gestación y aumenta a medida que progresa el embarazo.

El polo cefálico es redondo, regular, duro, irreductible, pequeño, pelotea y está separado del tronco por un surco formado por el cuello fetal.

En cambio, el polo podálico o nalgas, es más blando, grande, reductible e irregular y se continua sin interrupciones con el resto del tronco fetal.

El dorso del feto se palpa como una superficie plana o ligeramente convexa, lisa y resistente, mientras que los miembros son pequeñas partes, irregulares, que aparecen y desaparecen.

## Exploración obstétrica

La exploración obstétrica durante el segundo y tercer trimestre requiere del conocimiento de una terminología especial y de la realización de una serie de maniobras que se detallarán a continuación.

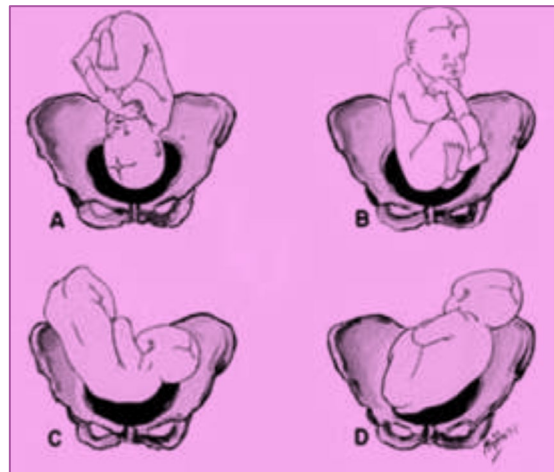
### 1. Situación fetal

La situación o estática fetal describe la relación del eje longitudinal del feto con el eje longitudinal de la madre.

En más del 99 % de los partos a término, la situación fetal es longitudinal.

La situación transversa es menos frecuente, y los factores que la predisponen incluyen la multiparidad, la placenta previa, el polihidramnios y las anomalías uterinas.

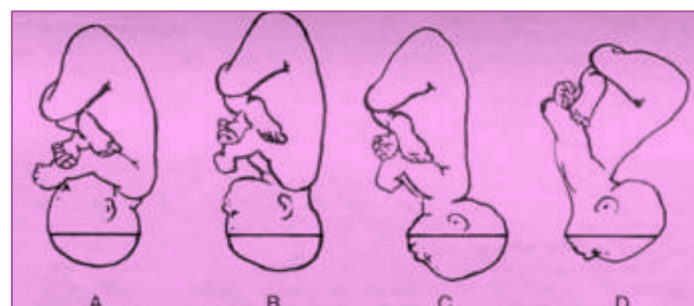
Ocasionalmente, los ejes fetal y materno pueden cruzarse en un ángulo de 45 grados, formando una situación oblicua. Esta posición es inestable y se vuelve hacia longitudinal o transversal durante el parto.



## 2. Actitud

La actitud fetal es la relación que guardan las distintas partes entre sí.

Al final del embarazo la actitud general del feto es de flexión: la cabeza y los miembros superiores flexionados sobre el tronco, los muslos sobre el abdomen y las piernas sobre los muslos, cruzándose.

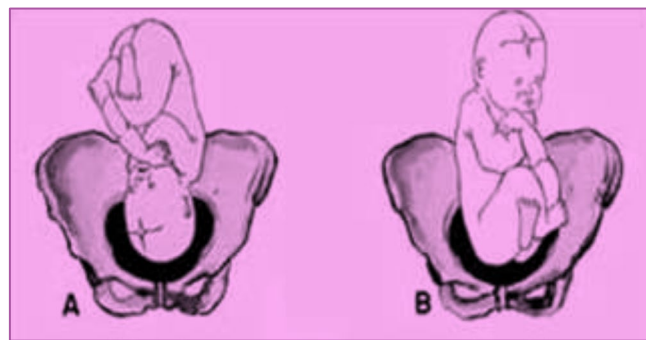


### 3. Presentación

La presentación es la porción del cuerpo fetal que toma contacto directo con el estrecho superior de la pelvis, lo ocupa en su mayor parte y es capaz de desencadenar y cumplir con un mecanismo de trabajo de parto determinado.

Pueden ser dos:

- **Cefálica.** Es la más frecuente de todas las presentaciones al término (97 %).
- **Pelviana o podálica.**



### 4. Modalidad de presentación

La modalidad de presentación son las diferentes variantes que ofrece la presentación fetal según la actitud que adopta la presentación. Estas varían si la presentación es cefálica o pelviana.



Modalidades de presentación cefálica:

ACTITUD	MODALIDAD
Flexión	Vértice
Indiferente	Bregma
Deflexión moderada	Frente
Deflexión máxima	Cara

Modalidad de presentación pelviana:

MODALIDAD	DESCRIPCIÓN
Pelviana completa	Muslos flexionados sobre el abdomen y las piernas cruzadas y flexionadas sobre los muslos
Pelviana incompleta, modalidad de nalgas	Los muslos se flexionan sobre el abdomen y las piernas se extienden frente al tronco
Pelviana incompleta, modalidad de rodillas	Rodillas flexionadas sobre el dorso del muslo
Pelviana incompleta, modalidad de pies	Piernas totalmente extendidas

## 5. Posición y variedad de posición

Para definir la de posición y la variedad de posición debemos comprender los siguientes conceptos:

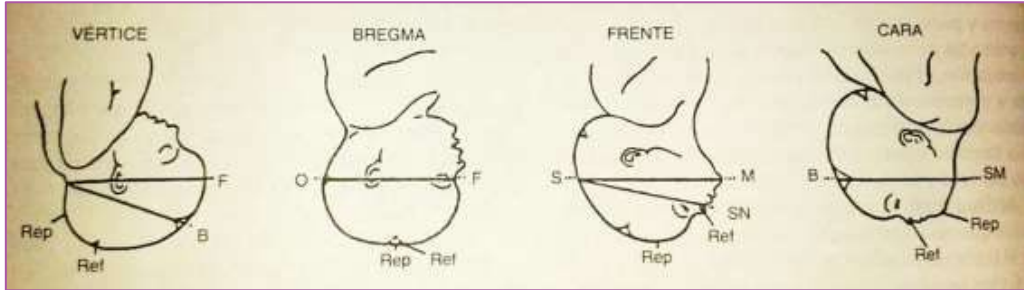
**Punto de reparo o punto diagnóstico:** es el punto anatómico más declive de la presentación que se presenta y ocupa el centro de la excavación pelviana, y permite hacer el diagnóstico de presentación.

**Punto de referencia o punto guía:** es un punto anatómico elegido arbitrariamente, que al relacionarse con la pelvis materna permite hacer el diagnóstico de posición y variedad de posición.

- **Posición:** es la relación que guarda el punto de referencia o punto guía de la presentación fetal con el lado derecho o izquierdo de la pelvis materna. Son dos: derecha e izquierda.
- **Variedad de posición:** es la relación que guarda el punto de referencia o guía de la presentación fetal con el extremo del diámetro que está utilizando dicha presentación para el mecanismo del trabajo de parto. Son cinco:
  - **Púbica:** cuando el punto de referencia o guía de la presentación se relaciona con el pubis.
  - **Sacra:** cuando el punto de referencia o guía de la presentación se relaciona con el sacro.
  - **Anterior:** cuando el punto de referencia o guía de la presentación se relaciona con la eminencia iliopectinia.
  - **Transversa:** cuando el punto de referencia o guía de la presentación se relaciona con la extremidad del diámetro transversal.
  - **Posterior:** cuando el punto de referencia o guía de la presentación se relaciona con la articulación sacroiliaca.

Las variedades de púbica y sacra se denominan *directas*.

PRESENTACIÓN	MODALIDAD DE PRESENTACIÓN	PUNTO DE REPARO	PUNTO DE REFERENCIA
Cefálica	Vértice	Fontanela menor	Occipital
	Bregma	Fontanela mayor	Ángulo anterior de la fontanela mayor
	Frente	Glabela	Base de la nariz
	Cara	Base de la nariz	Mentón
Pelviana		Sacrocóccix	Cresta sacra



## 6. Nomenclatura obstétrica

La nomenclatura obstétrica es la forma que se utiliza para expresar la posición y la variedad de posición de las diferentes presentaciones.

- La primera letra corresponde al punto de referencia.
- La segunda es siempre el hueso ilíaco materno.
- La tercera indica la posición (derecha o izquierda).
- La cuarta indica la variedad de posición (púbica, sacra, anterior, posterior o transversa).

La variedad de posición de la presentación cefálica de vértice se expresa en ocho variedades, según sea la posición del occipucio (punto de referencia) respecto a la pelvis materna. Se expresa como: «occípito ilíaca» (OI) + orientación de la pelvis materna (izquierda o derecha) + anterior o posterior (A o P). Ejemplo: OIIT se refiere a occípito ilíaca izquierda transversa, es decir el occipucio se encuentra en hora 3 si lo relacionamos con las agujas del reloj.

Para la presentación cefálica de vértice:

---

PRESENTACIÓN CEFÁLICA DE VÉRTICE	
OIIA	Occipito ilíaca izquierda anterior
OIIP	Occipito ilíaca izquierda posterior
OIIT	Occipito ilíaca izquierda transversa
OIDA	Occipito ilíaca derecha anterior
OIDP	Occipito ilíaca derecha posterior
OIDT	Occipito ilíaca derecha transversa
OP	Occipito púbrica
OS	Occipito sacra

---

Para las diferentes presentaciones se cambia la primera letra. En las presentación cefálica de bregma, frente y cara se cambia la primera letra por bregmo, naso y mento respectivamente, y para la presentación pelviana también se utiliza la palabra sacro.

## 7. Maniobras de Leopold

Estas maniobras son utilizadas para diagnosticar la situación, presentación y posición fetal. Fueron descritas en 1984 por **LEOPOLD** y consisten en un examen abdominal de forma sistemática con la paciente en posición supina y con el abdomen descubierto. Si bien la técnica es sencilla, puede volverse dificultosa en pacientes obesas, en casos de polihidramnios o cuando la placenta se encuentra en la cara anterior del útero.

La palpación abdominal y la realización de las maniobras de Leopold se puede realizar durante los últimos meses del embarazo así como durante y entre las contracciones del parto.

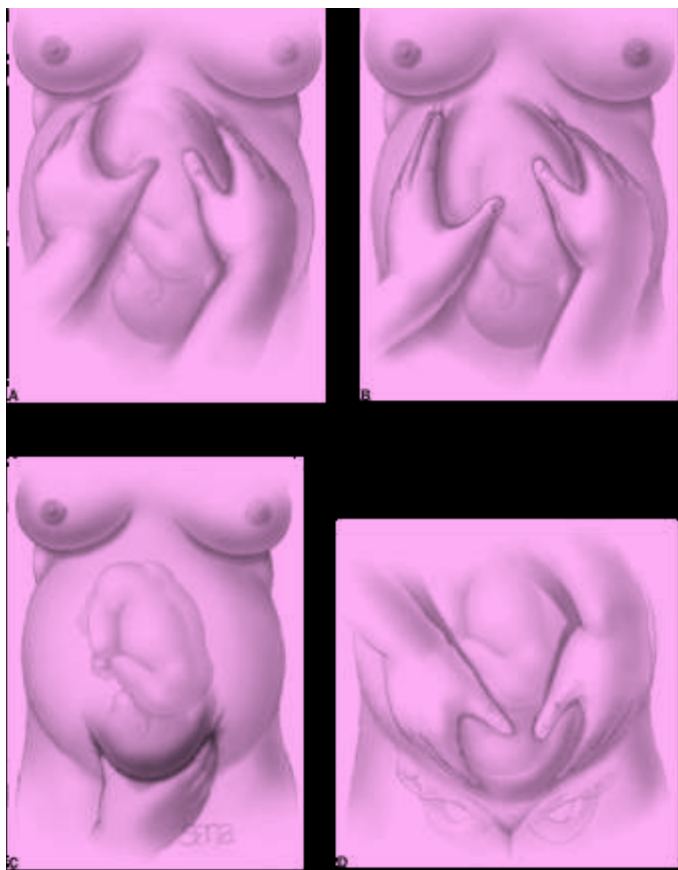
**Primera maniobra:** evalúa el fondo uterino permitiendo la identificación de la estática fetal para determinar cual polo fetal, cefálico o pelviano, ocupa el fondo uterino, valiéndonos de las características ya descritas de cada uno de los polos fetales.

**Segunda maniobra:** se realiza colocando las palmas a ambos lados del abdomen materno y ejerciendo una presión suave pero profunda. Por un lado, se siente una estructura dura y resistente, la espalda o dorso. Por el otro, se sienten numerosas partes móviles pequeñas e irregulares, las extremidades fetales. Con esta maniobra podemos determinar la posición fetal dependiendo si palpamos el dorso del lado derecho o izquierdo del abdomen materno.

**Tercera maniobra:** evalúa el polo inferior. Se realiza con una sola mano, justo por encima de la sínfisis pubiana, se abarca el polo fetal entre el pulgar por una parte y el índice y medio por la otra. Nos permite identificar el polo pelviano que se presenta valiéndonos de las características de cada uno, de manera que nos permite diagnosticar la presentación fetal.

**Cuarta maniobra:** ayuda a determinar el grado de descenso de la presentación. El examinador se coloca frente a los pies de la madre (de espaldas al rostro materno) y los dedos de ambas manos se colocan a ambos lados de la presentación, ejerciendo una presión profunda se deslizan ambas manos en dirección del eje de la entrada pélvica se rodea el polo fetal entre la punta de los dedos de ambas manos que tratan de alcanzarse entre sí. Si el polo fetal se encuentra móvil ambas manos podrán unirse abarcando el polo fetal. En los casos en que la cabeza ha

descendido a la pelvis, el hombro anterior o el espacio creado por el cuello pueden diferenciarse con facilidad de la cabeza (mayor dureza).



## 8. Examen genital

El examen genital consiste en la inspección de genitales externos, la especuloscopia y tacto vaginal.

A toda embarazada se le debe realizar pesquisa oncológica de cáncer de cuello uterino con el método de Papanicolaou en la primera consulta si es que no la presentaba previamente.

El tacto vaginal nos brinda información sobre la consistencia, resistencia o complacencia vaginal, al alcanzar el cérvix se debe verificar su posición, reblandecimiento (consistencia), longitud, espesor y grado de apertura del orificio cervical externo e interno. También deben explorarse los fondos de

saco y la amplitud del segmento inferior y a través de este se busca conocer las características de la presentación.

## Conclusiones

La semiología es la forma con la que iniciamos el contacto con la paciente obstétrica, conociendo sus antecedentes médicos y obstétricos por medio de la anamnesis, sus miedos y preocupaciones a través de las diferentes entrevistas del control prenatal, y es la herramienta que nos permite distinguir situaciones comunes del embarazo normal de aquellas que no lo son.

A pesar de los avances de la ciencia y la tecnología, el conocimiento de la semiología obstétrica y su adecuada utilización forman parte fundamental y habitual del arte obstétrico.

Poder comprender los términos específicos y la nomenclatura obstétrica permite que todos hablemos el mismo idioma y podamos comprendernos a la hora de compartir la evaluación de una paciente y tomar decisiones acertadas.

Por otro lado, sin el conocimiento adecuado de la semiología obstétrica, no podremos comprender la fisiología fetal y fundamentalmente el mecanismo del trabajo de parto.

## Bibliografía

- CUNNINGHAM F, MACDONALD P, GANT N, LEVENO K, GILSTRAP L. Trabajo de parto, capítulo 22. En *Williams Obstetricia* (25ª edición español). Editorial McGraw-Hill; 2019; pp. 421–439.

- DAVIES S, BYRN F, COLE LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clin Lab Med.* 2003;23(2):257-264. <doi:10.1016/s0272-2712(03)00026-x>
- O'CONNOR RE, BIBRO CM, PEGG PJ, BOUZOUKIS JK. The comparative sensitivity and specificity of serum and urine HCG determinations in the ED. *Am J Emerg Med.* 1993;11(4):434-436. <doi:10.1016/0735-6757(93)90186-f>
- SALOMON LJ, ALFIREVIC Z, BILARDO CM, CHALOUHI GE, GHI T, KAGAN KO, LAU TK, PAPAGEORGHIOU AT, RAINE-FENNING NJ, STIRNEMANN J, SURESH S, TABOR A, TIMOR-TRITSCH IE, TOI A, YEO G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:102-113. <<https://doi.org/10.1002/uog.12342>>
- SCHWARCZ RL et al. *Obstetricia Schwarcz, Sala, Duvergers.* 5° edición. 8° reimpresión. Buenos Aires: El Ateneo, 2002; pp. 74-136.
- URANGA IMAZ F, URANGA IMAZ F (h). *Obstetricia Práctica.* 5° Edición. Buenos Aires: InterMedica; 1985.
- VOTTA RA, PARADA OH. *Compendio de Obstetricia.* Editores La Prensa Médica Argentina; 2003; pp. 27-46.





# Asesoramiento genético

**MARÍA LAURA IGARZÁBAL**

SECCIÓN DE GENÉTICA

CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS (CEMIC)

## Resumen

El asesoramiento genético es un acto médico que consiste en la consulta sobre condiciones genéticas en un individuo o su familia. Está dirigido a proveer la mayor información posible sobre enfermedades genéticas con el objetivo de ayudar a los pacientes y sus familias a comprender la contribución genética de las enfermedades; adaptarse a un determinado riesgo, condición o patología de probable origen genético; informarse sobre las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de ellas; y promover decisiones informadas sobre estudios a realizar, manejo y/o tratamiento de la patología. Es útil que el obstetra y todos los especialistas que realizan diagnóstico prenatal tengan conocimientos básicos de genética. Un porcentaje de las malformaciones congénitas únicas o múltiples tienen etiología genética y, por lo tanto, estarán involucrados en mayor o menor medida en el asesoramiento genético del defecto. Para realizar el asesoramiento genético se deben cumplir una serie de pasos que incluyen la confección de la historia clínica con genealogía, el examen físico (que en la etapa prenatal podría homologarse con la ecografía) y, eventualmente, estudios complementarios. Y el correcto asesoramiento parte de un correcto diagnóstico. De un correcto diagnóstico depende brindar información precisa sobre el pronóstico, la historia natural de la enfermedad, las posibilidades terapéuticas, y el asesoramiento familiar.

## Palabras clave

Asesoramiento, genética, herencia, malformación congénita, prevención preconcepcional.

## Introducción

El avance revolucionario en las técnicas de diagnóstico molecular y en la comprensión de las enfermedades genéticas del feto y del recién nacido han dado como resultado una nueva era genómica con aumento en la cantidad de pruebas genéticas disponibles, en el rendimiento del diagnóstico genético y en la información proporcionada a los individuos. Se han incrementado tanto la cantidad de estudios prenatales disponibles como la complejidad de la información que brinda cada test. En este escenario, el asesoramiento genético se ha vuelto cada vez más importante y una parte integral de la atención médica, para brindar un marco a los pacientes y ayudar en la toma de decisiones informadas. Esta tarea compleja necesita experiencia e información actualizada, así como tiempo y recursos para un asesoramiento adecuado.

En la etapa prenatal, se pueden reconocer diversas situaciones clínicas que promueven la derivación para el asesoramiento genético, como puede ser el antecedente personal o familiar de enfermedades genéticas o factores de riesgo para determinados defectos congénitos, el diagnóstico prenatal de malformaciones, o eventualmente resultados anormales en estudios genéticos realizados. En la actualidad, uno de los principales motivos de consulta es la búsqueda de información adecuada sobre los estudios de cribado y diagnóstico para anomalías de cromosomas y otros defectos congénitos, que se realizan durante el embarazo.

El asesoramiento genético consiste, básicamente, en la consulta sobre condiciones genéticas en un individuo o su familia. Está dirigido a proveer la mayor información posible sobre enfermedades genéticas con el objetivo de ayudar a los pacientes y sus familias a comprender la contribución genética de las enfermedades; adaptarse a un determinado riesgo, condición o patología de probable origen genético; informarse

sobre las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de ellas; y promover decisiones informadas sobre estudios a realizar, manejo y/o tratamiento de la patología.

En la actualidad, el asesoramiento genético para anomalías de cromosomas, enfermedades génicas, y malformaciones estructurales, forma parte integral del cuidado perinatal.

Aproximadamente, el 2 al 3 % de todos los recién nacidos presenta una anomalía congénita mayor. En las últimas décadas, se ha observado un incremento en la tasa de diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas debido, en parte, al uso sistemático de la ecografía en el embarazo, a las mejoras de los equipos de ecografía, y a la práctica de evaluar en detalle la anatomía del feto.

## Conceptos generales de genética

Cuando se habla de «genoma» se hace referencia a toda la información genética contenida en la célula. Esta información está codificada en la doble cadena de ADN, que se enrolla y empaqueta formando los 23 pares de cromosomas homólogos ubicados en el núcleo, y una pequeña cantidad en las mitocondrias.

El cariotipo es el conjunto de cromosomas de un individuo o célula, pero también hace referencia a la técnica para evaluar su cantidad y estructura.

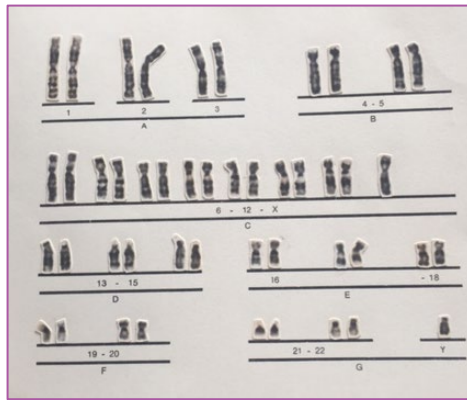


FIGURA 1. CARIOTIPO

A) CARIOTIPO REALIZADO POR EL DR. T. MATAYOSHI (1976)



B) CARIOTIPO DEL LABORATORIO DE GENÉTICA DE CEMIC (2021)

Las gametas poseen la mitad de cromosomas, un representante de cada par. Todos los genes humanos también se presentan de a pares, ubicándose cada copia (alelo) en un cromosoma homólogo.

Los genes son los segmentos del ADN que tienen la información para la síntesis de proteínas. Se estima que existen alrededor de 22.000 genes, y si bien el genoma humano ha sido secuenciado (secuenciación finalizada por completo en 2022), sólo se conoce la función de un pequeño porcentaje.

Cada gen contiene exones (secuencias que codifican proteínas), intrones (regiones no codificantes), y secuencias reguladoras que son importantes para la expresión génica adecuada. Se dice que un gen se encuentra en

estado homocigota cuando tiene la misma secuencia en ambas copias (o alelos) del gen. Por el contrario, si los alelos difieren en su secuencia, se dice que el gen se encuentra en estado heterocigota.

## Defectos congénitos

Un defecto congénito se define como cualquier anomalía anatómica, bioquímica o funcional que está presente al momento del nacimiento. Si el defecto es anatómico constituye una malformación. El 2 al 3 % de los recién nacidos presentan una malformación mayor (resultan en mortalidad, morbilidad, alteración cosmética significativa, o requieren tratamiento quirúrgico. Ejemplo: espina bífida), y cerca del 10 % una malformación menor (no tienen consecuencias médicas ni cosméticas significativas. Ejemplo: mamelón preauricular).

Un porcentaje de estos defectos serán detectados en la etapa prenatal, otro porcentaje al momento del nacimiento, y el resto se diagnosticarán durante la infancia, y menos frecuentemente en la edad adulta.

El término «congénito» significa que el defecto está presente al momento del nacimiento, aunque incluye también las anomalías fetales. Este término no hace referencia a un origen genético del defecto, así como tampoco implica que la anomalía sea de carácter hereditario.

De acuerdo a criterios patogénicos, los defectos congénitos se clasifican en:

- **Malformación:** es un defecto primario en la formación de un órgano que resulta en una anomalía estructural y que ocurre por errores intrínsecos en el proceso de desarrollo (ejemplo: fisura labial).

- **Disrupción:** anomalía estructural que ocurre por un factor ambiental que interfiere con el proceso normal de desarrollo embrionario y/o fetal (ejemplo: gastrosquisis).
- **Deformación:** anomalía estructural que resulta de la compresión mecánica externa durante el proceso de desarrollo (ejemplo: pie bot por oligoamnios).
- **Displasia:** anomalía del desarrollo que compromete un tejido específico (ejemplo: displasia tanatofórica).
- **Síndrome:** conjunto de anomalías clínicamente reconocibles que tienen su origen en un único factor etiológico (ejemplo: síndrome de Edwards por trisomía 18).
- **Secuencia:** conjunto de anomalías que tienen su origen en un evento primario que luego produce una cascada de defectos secundarios (ejemplo: secuencia Robin que comienza con micrognatia).
- **Asociación:** conjunto de anomalías que se presentan en forma simultánea con una frecuencia superior a la esperada por azar, sin evidencia de correlación etiológica o patogénica entre las mismos (ejemplo: asociación VACTERL: anomalías Vertebrales, Ano imperforado, malformaciones Cardíacas, fístula Tráqueo-Esofágicas y anomalías Renales y de miembros [Limb]).

La clasificación etiológica de los defectos congénitos permite identificar los factores de riesgo, planear la metodología diagnóstica, establecer un pronóstico perinatal, y realizar un correcto asesoramiento genético. De acuerdo a la etiología se los clasifica en:

- **Genética:** corresponde a la etiología del 10 al 25 % de las malformaciones. Se divide clásicamente en anomalías

cromosómicas (ejemplo: trisomía 21) y génicas (ejemplo: atrofia muscular espinal).

- **Ambiental:** corresponde a la etiología de menos del 10 % de las malformaciones. Puede deberse a agentes físicos (ejemplo: radiación), químicos (ejemplo: glifosato) o biológicos (ejemplo: virus de la rubeola).
- **Multifactorial o poligénica:** corresponde a la etiología del 65 a 85 % de las malformaciones. Corresponde al grupo más amplio (ejemplo: espina bífida).

Los *defectos congénitos de origen genético* son aquellos causados por anomalías en el ADN que puede variar desde una pequeña variante patogénica en la secuencia de nucleótidos (antes llamada mutación) de un gen único, hasta la duplicación o ausencia de un cromosoma entero.

Las enfermedades genéticas pueden, a su vez, heredarse de los progenitores (hereditarias) o aparecer por primera vez en un individuo («de novo»). Las heredadas de los progenitores tienen riesgo de recurrencia tanto en la hermandad como en la descendencia del afectado, mientras que las que aparecen por primera vez en un individuo sólo aumentan el riesgo en su descendencia.

Los factores de riesgo para anomalías cromosómicas durante el embarazo son: edad materna avanzada, anomalía cromosómica en los padres, cribado o tamizaje ecográfico o bioquímico de alto riesgo para anomalías de cromosomas, malformación fetal ecográfica, restricción de crecimiento fetal, oligoamnios, polihidramnios.

Los factores de riesgo para anomalías génicas durante el embarazo son: edad paterna (mayor riesgo de enfermedades dominantes «de novo»),

enfermedad génica en los progenitores, anomalía fetal ecográfica, consanguinidad (mayor riesgo de enfermedades recesivas), determinadas ascendencias (mayor riesgo de enfermedades recesivas), hijo previo afectado (mayor riesgo de enfermedades recesivas, ligadas al X en varones).

Los *defectos congénitos de origen ambiental* pueden ser causados por la exposición embrionaria o fetal a agentes denominados teratógenos. La posibilidad de daño producida por un agente ambiental depende del tipo de agente, de la dosis, de la edad gestacional al momento de la exposición, y de la susceptibilidad individual de cada individuo.

Los factores de riesgo para anomalías de origen ambiental durante el embarazo son: exposiciones inadvertidas, exposición laboral, tóxicos, infecciones.

Las *anomalías multifactoriales o poligénicas* son relativamente comunes (alrededor de 1% de los recién nacidos) y ocurren por la interacción de factores genéticos y ambientales. La mayoría de las malformaciones que están limitadas a un órgano o sistema pertenecen a esta categoría. Aunque tienen una leve tendencia a recurrir, no siguen patrones de herencia mendelianos. La ocurrencia de un defecto de origen multifactorial implica un riesgo de recurrencia en los miembros de la familia de alrededor de 2 a 5% para los hermanos o la descendencia de un individuo afectado. Este riesgo es menor al que uno esperaría por anomalías de genes únicos, pero mayor al observado en la población general. Los riesgos son similares para hermanos e hijos, lo que sugiere que es poco probable que el origen de la malformación sea únicamente debida a agentes ambientales. La probabilidad de recurrencia se incrementa con el número de familiares con la misma patología, con la



severidad del defecto, y si el sexo del afectado es el menos prevalente para dicha anomalía.

Los factores de riesgo para anomalías multifactoriales durante el embarazo son: hijo previo afectado, padre o madre afectados, diabetes materna, epilepsia materna.

## Etiología genética de los defectos congénitos

En general se divide a las enfermedades de origen genético en dos grandes categorías: *anomalías cromosómicas* (numéricas o estructurales) y *anomalías génicas*.

### Anomalías de cromosomas

Las anomalías de cromosomas consisten en una alteración en el número o en su estructura. La incidencia es, aproximadamente, de 1 cada 150 nacidos vivos.

Recordemos que el número normal (euploide) de cromosomas en todas las células somáticas es 46 (complemento diploide), y en las gametas, óvulos y espermatozoides, es 23 (complemento haploide). Los 46 cromosomas se agrupan en 22 pares de autosomas (1 al 22) iguales en ambos sexos, y un par de cromosomas sexuales (XX o XY).

Las anomalías cromosómicas numéricas involucran la ganancia o pérdida de un cromosoma:

- **Trisomía:** están presentes tres copias de un cromosoma.
- **Monosomía:** está presente un miembro del par.
- **Poliploidía:** están presentes uno o más sets extra de cromosomas (triploidía: 69; tetraploidía: 94).
- **Polisomía:** hay uno o más cromosomas sexuales.

- **Mosaicismo:** coexisten dos o más líneas celulares con distinto complemento cromosómico.

La frecuencia de trisomías aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional.

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica autosómica más frecuente al nacimiento, observándose en 1 cada 700 recién nacidos vivos. La trisomía 18 y la trisomía 13 le siguen en frecuencia, pero en general el embarazo finaliza en aborto espontáneo o muerte perinatal. El resto de las autosomas también pueden presentarse en forma de trisomías, pero generalmente finalizan en abortos espontáneos.

Por el contrario, la monosomía del X (síndrome de Turner) no tiene relación con la edad materna.

Las anomalías cromosómicas estructurales consisten en cambios en el orden de segmentos de cromosomas, dentro de un mismo cromosoma o entre cromosomas distintos. Pueden ser balanceadas (sin pérdida ni ganancia de material y sin repercusión en el fenotipo) o no balanceadas (con pérdida y/o ganancia de material cromosómico, habitualmente con repercusión en el fenotipo). El efecto en el fenotipo de las anomalías no balanceadas dependerá del tamaño, la localización y de la pérdida y/o ganancia de material genético.

Ejemplos de anomalías estructurales son:

- **Delección:** pérdida de material genético.
- **Duplicación:** ganancia de material genético.
- **Translocación:** intercambio de material entre cromosomas.
- **Inversión:** re-arreglos intracromosoma, segmento invertido.
- **Cromosoma en anillo:** unión entre los extremos de un mismo cromosoma formando un anillo.

- **Isocromosoma:** cromosomas formados por ambos brazos cortos o ambos brazos largos.

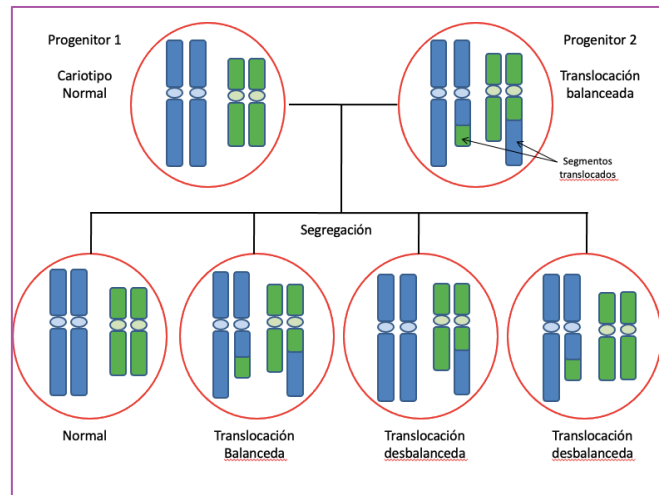


FIGURA 2. PROGENITOR CON TRANSLOCACIÓN BALANCEADA Y SEGREGACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

En la mayoría de las anomalías no balanceadas se compromete la función del sistema nervioso central, ya que el cerebro es muy vulnerable a estas alteraciones genómicas, manifestándose habitualmente como retraso madurativo.

Las anomalías cromosómicas se pueden diagnosticar utilizando técnicas de citogenética clásica (cariotipo convencional) o por citogenética molecular.

Además de las anomalías cromosómicas descritas previamente, existe otra categoría que corresponde a las denominadas microdeleciones o microduplicaciones, también denominadas CNV (del inglés, *copy number variants*). Involucran un segmento de un cromosoma demasiado pequeño para ser detectado por los métodos citogenéticos clásicos. Las microdeleciones-duplicaciones deben ser estudiadas por técnicas

moleculares (FISH: hibridización *in situ* fluorescente; MLPA: ampliación de sondas dependiente de múltiples ligandos, o microarray).

Ejemplos de síndromes de microdeleción:

SÍNDROME	CNV
Microdeleción 22q11	22q11.2
Mieller Diecker	17p13.3
Prader Willi	15q11-13
Smith Magenis	17p11.2
Wolf-Hirschhorn	4p16.3
Williams	7q11.23

### Anomalías génicas

Las anomalías génicas están causadas por cambios en la estructura de un gen (variantes patogénicas, antes denominadas mutaciones) y producen un error en la transmisión de la información genética. Las anomalías génicas, tienen una frecuencia muy baja en forma individual, pero en conjunto se presentan en alrededor del 1 % de los recién nacidos.

La influencia que produce cada copia del gen en determinar un fenotipo se describe como dominante o recesiva. Cuando un gen se encuentra en estado heterocigota (tiene dos copias distintas del gen) y sólo una de las copias es la que determina el fenotipo (por sobre la otra), este gen y el rasgo o enfermedad que manifiesta se consideran «dominantes». Por el contrario, se denominan genes «recesivos» si son necesarias ambas copias del gen para determinar el fenotipo.

El mecanismo de herencia mendeliano de un gen depende del cromosoma de origen (autosomas o sexuales) y de su comportamiento dominante o recesivo.

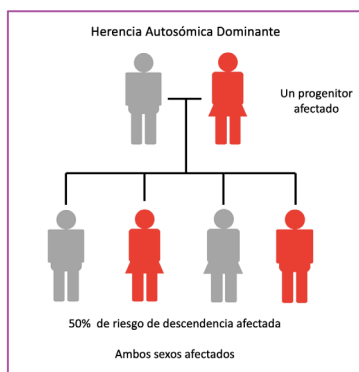
## **Tipos de herencia mendeliana o clásica**

### ***Herencia autosómica dominante (AD)***

Los defectos congénitos con herencia AD están causados por una variante patogénica en una de las copias de un gen.

Un individuo portador de una variante patogénica AD, generalmente, manifiesta la enfermedad.

El riesgo para la descendencia de un afectado es de 50 % en cada concepción, siendo igual para ambos sexos.

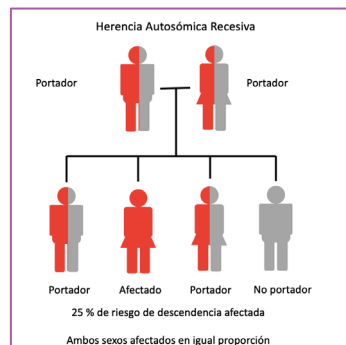


## Herencia autosómica recesiva (AR)

Los defectos congénitos con este tipo de herencia están causados por variantes patogénicas en ambas copias de un gen.

Un individuo portador de una sola variante recesiva no manifiesta la enfermedad, es sano (en algunos casos pueden tener manifestaciones leves).

Los portadores de variantes recesivas tienen riesgo de descendencia afectada sólo si sus parejas también son portadoras de una mutación en el mismo gen. En estos casos, el riesgo para la descendencia es de 25 % en cada concepción.

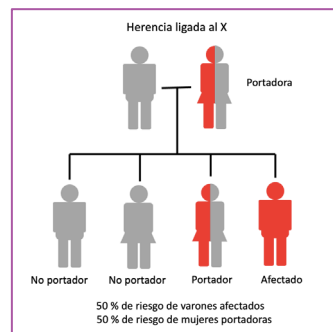


## Herencia ligada al cromosoma X

Los defectos congénitos con herencia ligada al cromosoma X, en general, son recesivos y afectan a los varones (ya que estos tienen una sola copia del X) (ejemplo: hemofilia A).

En este caso, las mujeres son, generalmente, asintomáticas (pueden tener síntomas leves) y tienen un riesgo de 50 % de tener hijos varones afectados en cada concepción, mientras que la mitad de sus hijas mujeres serán portadoras. Los hombres con una enfermedad recesiva ligada al X tienen riesgo de hijas portadoras mientras que sus hijos varones serán sanos.

Las enfermedades con herencia dominante ligada al X afectan a las mujeres ya que, en líneas generales, estas patologías son letales para los varones (ejemplo: incontinencia pigmenti).



## Mecanismos de herencia no mendelianos

### Herencia mitocondrial

Es la forma en la que se transmiten las enfermedades producidas por variantes patogénicas en genes ubicado en cromosomas de la mitocondria.

Las mitocondrias del embrión provienen únicamente del óvulo y, en consecuencia, las enfermedades de genes mitocondriales se transmiten exclusivamente por vía materna (ejemplo: neuropatía hereditaria óptica de Leber).

### Disomía uniparental

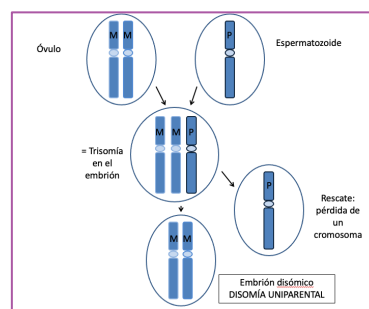
Es la herencia de un par de cromosomas homólogos del mismo progenitor, resultando en un número normal de ese cromosoma ( $n=2$ ), pero ambos provenientes del padre o de la madre.

Esta situación puede originar patología cuando involucra cromosomas que poseen regiones con «imprinting» o impronta genómica (cromosomas 6, 7, 11, 14, 15, 20), donde es necesario para el normal funcionamiento génico que cada cromosoma se herede de un progenitor distinto.

La impronta genómica es un mecanismo de control epigenético de regulación de la expresión génica donde cambia la función del gen sin cambiar su estructura de forma permanente (ejemplo: por medio de metilación). Se puede alterar la función de ciertos genes dependiendo del sexo del progenitor de origen, ya que ciertos genes tienen distinta impronta en el hombre y en la mujer.

En circunstancias normales, en el genoma humano, existe una fracción de genes que tienen «imprinting», donde sólo uno de los miembros del par es funcional: una de las copias (ya sea la materna o la paterna) se hereda en forma inactivada, dependiendo la función génica de la copia activada del gen heredado del otro progenitor.

Existen patologías que tienen su origen en la pérdida o alteración de estos mecanismos de «imprinting». Por ejemplo, en el cromosoma 15 existe la región 15q11-13 con «imprinting», donde la disomía uniparental paterna (ambos cromosomas 15 heredados del padre) produce el síndrome de Angelman y la disomía uniparental materna (ambos 15 maternos) origina el síndrome de Prader-Willi.



Las anomalías génicas se pueden diagnosticar utilizando técnicas moleculares (ejemplo: secuenciación Sanger o de última generación o NGS,



del inglés: *next generation sequencing*, PCR: reacción de polimerasa en cadena, MLPA).

## Asesoramiento genético de defectos congénitos

El asesoramiento genético en relación al diagnóstico de defectos congénitos es un proceso médico que trata de responder las preguntas que se hacen los padres con un embarazo o un hijo con un defecto. Comprende acciones de comunicación, educación y discusión, para brindar información actualizada sobre el probable origen del defecto, el pronóstico y las consecuencias, las posibilidades terapéuticas para corregirlo o disminuir su impacto, y la probabilidad de recurrencia en la familia.

Esta consulta ayuda a tomar decisiones informadas en relación a la planificación familiar y a posibles estudios diagnósticos y/o tratamientos que se consideren más apropiados para el individuo y su familia, conforme con sus principios religiosos y éticos, así como también a actuar en consecuencia con la decisión tomada.

Existen determinadas situaciones relacionadas con los defectos congénitos, que pueden ser identificadas tanto en la etapa preconcepcional como en el período perinatal, y en las que el individuo, la pareja o su familia podrían beneficiarse con el asesoramiento genético y, eventualmente, con algún tipo de diagnóstico prenatal:

- Individuos con historia personal o familiar de enfermedad genética o malformación congénita.
- Individuos sanos portadores de enfermedades genéticas.
- Individuos interesados en obtener información o realizar estudios genéticos en relación a patologías que ocurren más

frecuentemente en determinados grupos étnicos: fibrosis quística, talasemia, etc.

- Individuos interesados en obtener información y prevención sobre el posible efecto teratogénico de determinada condición médica, o de la exposición durante el embarazo a medicamentos, alcohol, tabaco, drogas, radiación, agentes laborales e infecciones.
- Gestantes con estudios prenatales que indiquen alto riesgo para defectos congénitos y/o complicaciones.
- Gestantes interesadas en obtener información sobre posibles estudios genéticos durante el embarazo.
- Parejas con pérdida recurrente de embarazo o muerte intrauterina.
- Consanguinidad.
- Edad materna: si bien la curva de riesgo para trisomía 21 en relación con la edad materna se hace más pronunciada entre los 35 y 40 años, no se observa un aumento abrupto en la curva como para tomar una edad determinada como punto de corte biológico. En la actualidad, existe una tendencia a informar a todas las gestantes sobre los estudios prenatales disponibles, independientemente de la edad.

Para realizar un asesoramiento genético se debe incluir la historia clínica, el examen físico y, eventualmente, estudios complementarios.

En relación a un embarazo con un defecto, es importante que ambos progenitores concurren a la consulta e igualmente tratar de identificar en la familia factores de riesgo para otros defectos congénitos no relacionados con el motivo de la consulta.

## Estrategia de evaluación genética del feto con malformaciones

Ante la detección prenatal de una malformación ecográfica, el objetivo inmediato es la búsqueda de un diagnóstico clínico/etiológico. A veces «el hallazgo» es el diagnóstico final, por ejemplo, una gastrosquisis. Pero frecuentemente «el hallazgo» es sólo el signo visible de una entidad más compleja, por ejemplo un onfalocele en una trisomía 18, o en uno de los innumerables síndromes genéticos que tienen al onfalocele entre sus manifestaciones.

De un correcto diagnóstico etiológico depende brindar información correcta sobre el pronóstico, la historia natural de la enfermedad, las posibilidades terapéuticas, y el asesoramiento genético familiar.

El diagnóstico clínico/etiológico es, entonces, el objetivo primario para el correcto manejo de cualquier anomalía del desarrollo.

Pasos en la evaluación genética del feto con malformaciones únicas o múltiples:

### Historia clínica

La historia clínica es el primer paso en toda consulta de asesoramiento. Se debe recolectar la información relacionada con la historia personal y familiar de enfermedades, y los patrones consistentes con distintos mecanismos de herencia.

Se procede a la construcción del árbol genealógico con información sobre tres generaciones, que represente a la familia y permita observar fácilmente la relación con el/los familiares afectados (incluir más generaciones si se considera útil).

Se debe documentar la ascendencia o grupo étnico de los cuatro abuelos.

Se debe interrogar siempre sobre los siguientes antecedentes personales y familiares:

- Enfermedades genéticas
- Malformaciones congénitas
- Retraso madurativo
- Trastorno del espectro autista
- Pérdida recurrente del embarazo
- Muerte intrauterina, al nacimiento o en la infancia
- Infertilidad
- Insuficiencia ovárica primaria, amenorrea primaria

Los defectos aislados presentes sólo en familiares de segundo y tercer grado raramente confieren un aumento significativo de riesgo.

En relación a un embarazo con una malformación es importante recabar información sobre el embarazo mismo: edad materna, enfermedades maternas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, epilepsia), fiebre, infecciones (citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, etc), exposición prenatal a otros teratógenos (ácido retinoico, warfarina, ácido valproico, etc), estudios prenatales realizados y sus resultados.

## **Examen físico**

En la etapa prenatal el examen físico consiste fundamentalmente en la ecografía detallada de la anatomía fetal

En un embarazo con sospecha o diagnóstico de una anomalía, es esencial realizar una ecografía detallada de la anatomía fetal por especialista con experiencia. En presencia de una anomalía estructural, se tratará de determinar el tipo de anomalía con la mayor exactitud posible y descartar malformaciones asociadas.

En ciertas situaciones, para lograr un diagnóstico más preciso, se recurrirá a otros estudios por imágenes (resonancia magnética, ecocardiograma fetal), a estudios de laboratorio (serologías maternas), y/o interconsultas con otros especialistas.

Muchas veces es necesaria la revisión de la bibliografía y bases de datos, consulta con otros miembros del equipo y reevaluación de la anatomía fetal.

### **Asesoramiento propiamente dicho**

Una vez realizado el diagnóstico ecográfico se plantean las posibilidades etiológicas, mecanismos de herencia posibles, historia natural del defecto, y se informan las opciones y se ofrecen estudios genéticos disponibles. Los estudios genéticos tienen como objetivo confirmar o descartar el diagnóstico, o establecer la etiología genética del defecto.

En esta etapa, también, se informa y discute posibilidades de manejo y tratamiento, formas de prevención y riesgo de recurrencia.

Tanto la elaboración del diagnóstico como el asesoramiento luego del mismo pueden lograrse en un encuentro o, por el contrario, luego de varias consultas.

Se debe procurar el seguimiento a largo plazo, ofrecer espacio para responder dudas o preguntas, y en lo posible, entregar un informe escrito con lo que se ha asesorado.

Un concepto central en el asesoramiento de un defecto congénito es lograr el correcto diagnóstico: un diagnóstico preciso conlleva un asesoramiento apropiado y útil para el individuo y familia.

### **Estudios genéticos**

En la última década se ha producido un avance revolucionario en las técnicas de diagnóstico molecular, lo que ha llevado a que en la actualidad se pueda realizar desde un estudio genético de una célula embrionaria antes de la implantación hasta el análisis del ADN fetal en la sangre materna.

Existen una serie de estudios genéticos que se pueden realizar en el contexto del diagnóstico de un defecto congénito. Para realizar cualquiera de estos estudios se debe obtener una muestra de un tejido con células nucleadas. En el recién nacido se utiliza, generalmente, sangre periférica.

Durante el embarazo las muestras se obtienen a través de un procedimiento invasivo, habitualmente en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

En casos seleccionados, algunos diagnósticos pueden realizarse en ADN libre en sangre materna (variaciones patogénicas en genes dominantes).

Una vez obtenida la muestra se puede extraer ADN de inmediato para cualquier tipo de estudio molecular, o almacenarlo para estudios futuros, realizar FISH de las células en interfase, o cultivar la muestra para cariotipo u obtención de ADN.

La identificación de una malformación por ecografía o al nacimiento, o de un estudio de tamizaje de anomalías cromosómicas catalogado de «alto riesgo», son indicaciones comunes de cariotipo fetal o neonatal.

En cada caso el riesgo de anomalías de cromosomas va a depender de los antecedentes del embarazo (edad materna, estudios de tamizaje realizados), del tipo de anomalía observada, y si los hallazgos son aislados o múltiples.

La mayoría de las malformaciones congénitas, salvo excepciones, se asocian con riesgo aumentado de aneuploidías. Este riesgo se incrementa aún más con el número de defectos detectados. En líneas generales, las malformaciones aisladas se asocian con un riesgo de anomalías de cromosomas entre 5 y 10 %, mientras que en el caso de malformaciones múltiples el riesgo asciende al 20 % o mayor.

Es por esta razón, que, en general, el primer estudio genético que se ofrece en el contexto de defectos congénitos es el cariotipo convencional, aunque en algunos países el cariotipo ha sido reemplazado por el *array* citogenético como estudio de primera línea.

Por otro lado, el FISH o la QF-PCR se pueden utilizar para descartar en forma rápida las aneuploidías más comunes o hacerlo en forma dirigida en caso de sospecha de algún síndrome de microdelección-duplicación específico, por ejemplo microdelección del brazo largo del cromosoma 22 (síndrome de microdelección 22q11.2).

En segundo lugar, si el cariotipo es normal, el estudio que sigue en el contexto de malformaciones es el microarray para diagnóstico de CNV. En la actualidad, este estudio para la etapa prenatal tiene disponibilidad limitada en nuestro medio y alto costo.

Una vez descartadas las anomalías citogenéticas, muchas veces es necesaria la revisión de la bibliografía y bases de datos, consulta con otros miembros del equipo y reevaluación de la anatomía fetal o del recién nacido, para considerar diagnósticos diferenciales de patologías génicas o

multifactoriales. En este caso se podrá plantear, de acuerdo a lo que se considere adecuado, el estudio molecular de un gen o panel de genes, o del exoma completo.

Se solicitará la secuenciación de un sólo gen si la sospecha diagnóstica es clara o si se desea descartar una patología genética conocida en la familia (ejemplo: fibrosis quística o atrofia muscular espinal).

Si el cuadro clínico es claro pero la anomalía es causada por más de un gen se solicitará un panel de genes. Este estudio nos dará información de todos los genes conocidos, hasta el momento, que causan esa anomalía descrita.

Finalmente, en el contexto de sospecha de patología genética sin diagnóstico etiológico, a pesar de estudios previos, y cuando la caracterización clínica no es clara, existe la posibilidad de realizar la secuenciación del exoma completo (*Whole-exome sequencing* o WES).

El WES consiste en la secuenciación de, prácticamente, todo el exoma presente en una muestra de ADN, utilizando técnicas de secuenciación de última generación (*Next Generation Sequencing*). El exoma es la porción del ADN que codifica proteínas y que corresponde al 1 a 2 % del total del genoma, pero que contiene el 85 % de las variaciones patogénicas de enfermedades génicas conocidas. En diagnóstico postnatal se lo utiliza en la evaluación de individuos con enfermedades con alta sospecha de origen genético de la patología pero sin diagnóstico etiológico a pesar de haber realizado múltiples estudios (ejemplo: malformaciones, retraso madurativo, epilepsia, enfermedades metabólicas, enfermedades mitocondriales). En los estudios publicados hasta el momento, se han encontrado cambios en el exoma (mutaciones) que pudieran explicar la patología en el 25 % de los casos evaluados. En diagnóstico prenatal se investiga su utilidad en la evaluación de fetos con malformaciones con



citogenética normal (cariotipo, array), y datos preliminares demostraron resultados anormales en alrededor del 10 al 20 % de estos embarazos.

El exoma en la etapa prenatal se solicita principalmente ante malformaciones recurrentes sin etiología, o cuando los hallazgos no orientan hacia una etiología genética o grupo de enfermedades genéticas en particular. En los últimos años, en muchos lugares del mundo existe la tendencia a solicitar un exoma en el contexto de malformaciones únicas o múltiples con cariotipo y/o microarray normales. Esta estrategia intenta disminuir costos y tiempo de estudios escalonados (gen, panel, exoma), pero aumenta el diagnóstico de variantes de significado incierto.

Es posible que no pueda realizarse un estudio genético en el momento del diagnóstico de una malformación por diversos motivos, ya sea imposibilidad económica o afectiva. En estos casos, es de utilidad la recolección y almacenamiento de muestras para la realización de estudios futuros.

## Comentarios finales

La genética humana clínica y molecular está ocupando un rol cada vez más central en medicina. Por lo tanto, parece muy importante que los especialistas involucrados en el proceso diagnóstico de defectos congénitos estén familiarizados con términos y nociones generales de la genética.

El progreso de las tecnologías genómicas ha contribuido significativamente al diagnóstico perinatal y a la comprensión del origen de los defectos congénitos. Se han incrementado tanto la cantidad de estudios perinatales disponibles como la complejidad de la información que brinda cada test.

En este contexto, la evaluación clínica, la orientación de la estrategia diagnóstica y la comunicación a los padres por parte del especialista en genética ocupa un lugar relevante dentro del equipo multidisciplinario perinatal.

## Bibliografía

- ACOG Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001952>>
- ACOG Committee Opinion: Counseling About Genetic Testing and Communication of Genetic Test Results. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):e96-e101. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002020>>
- ACOG Committee Opinion: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1462-1463. <[doi:10.1097/AOG.0000000000001814](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001814)>
- ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 14 Summary: Modern Genetics in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):807-808. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002832>>
- AHMAD N, TAYOUN A, SPINNER NB, REHM HL, GREEN RC, BIANCHI DW. Prenatal DNA Sequencing: Clinical, Counseling, and Diagnostic Laboratory Considerations. *Prenat Diagn.* 2018;38(1):26-32. <<https://doi.org/10.1002/pd.5038>>
- CASTLEMAN JS, WALL E, ALLEN S, WILLIAMS D, DOYLE S, KILBY MD. The prenatal exome - a door to prenatal diagnostics? *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(5):465-474. <<https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1920398>>
- GREGG AR, LINDHEIM SR. Reproductive genetics: bringing clarity to a foreign language. *Fertil Steril.* 2018;109(2):181-182. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.029>>
- HOSKOVEC JM, STEVENS BK. Genetic Counseling Overview for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45:1-12. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.008>>

- IOANNIDES AS. Preconception and prenatal genetic counselling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:2-10. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.04.003>>
- KERMORVANT-DUCHEMIN E, VILLE Y. Prenatal diagnosis of congenital malformations for the better and for the worse. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(12):1402-1406. <<https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1214707>>
- MASTROMORO G, GUADAGNOLO D, KHALEGHI HASHEMIAN N, MARCHIONNI E, TRAVERSA A, PIZZUTI A. Molecular Approaches in Fetal Malformations, Dynamic Anomalies and Soft Markers: Diagnostic Rates and Challenges-Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel) 2022;12(3):575. <<https://doi.org/10.3390/diagnostics12030575>>
- MCCLATCHEY T, LAY E, STRASSBERG M, VAN DEN VEYVER I. Missed opportunities: unidentified genetic risk factors in prenatal care. *Prenat Diagn.* 2018;38(1):75-79. <<https://doi.org/10.1002/pd.5048>>
- ONEDA B, RAUCH A. Microarrays in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:53-63. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.01.003>>
- PATCH C, MIDDLETON A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull.* 2018;126(1):27-36. <<https://doi.org/10.1093/bmb/ldy008>>
- PETERS DG, YATSENKO SA, SURTI U, RAJKOVIC A. Recent advances of genomic testing in perinatal medicine. *Semin Perinatol.* 2015;39(1):44-54. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.10.009>>
- PETERSEN BS, FREDRICH B, HOEPPNE MP, ELLINGHAUS D, FRANKE A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics.* 2017;18(1):14. <<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>>
- REGIER DS, FERREIRA CR, HART S, HARDLEY DW, MUENKE M. Medical genetics and genomic medicine in the United States. Part 2: Reproductive genetics, newborn screening, genetic counseling, training, and registries. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(6):621-630. <<https://doi.org/10.1002/mgg3.343>>
- VAN DEN VEYVER I. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res.* 2016;28;5:2591. <<https://doi.org/10.12688/f1000research.9215.1>>
- WAPNER R, LEVY B. The Impact of New Genomic Technologies in Reproductive Medicine. *Discov Med.* 2014;17(96):313-318.

WAPNER RJ, NORTON ME. An Introduction: Prenatal Screening, Diagnosis, and Treatment of Single Gene Disorders. *Clin Obstet Gynecol*. 2021;1;64(4):852-860. <[doi:10.1097/GRF.0000000000000660](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000660)>

WILSON RD. Woman's Pre-Conception Evaluation: Genetic and Fetal Risk Considerations for Counselling and Informed Choice. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):935-949. <<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.07.024>>

ZHONG A, DARREN B, LOISEAU B, BETTY HE LQ, CHANG T, HILL J, DIMARAS H. Ethical, social, and cultural issues related to clinical genetic testing and counseling in low- and middle-income countries: a systematic review. *Genet Med*. 2021;23(12):2270-2280. <<https://doi.org/10.1038/s41436-018-0090-9>>



# Aborto espontáneo y recurrente

**FLORENCIA PETRACCHI**

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS (CEMIC)

## Resumen

El aborto espontáneo es un evento muy frecuente en la reproducción humana. La causa más frecuente en abortos esporádicos y recurrentes son las anomalías de cromosomas de los embriones. Existen estudios genéticos disponibles para el embrión y para las parejas. El aborto recurrente puede generar compromiso psicológico grave en las parejas que lo padecen. Los estudios sistemáticos y basados en la evidencia, así como la contención del profesionales en salud son necesarias para un adecuado manejo de estas pacientes.

## Palabras clave

Aborto espontáneo; aborto recurrente; pérdidas fetales; anomalías cromosómicas; cariotipo.

## Introducción

### Definición

La pérdida temprana del embarazo se define como un *embarazo intrauterino no viable con un saco gestacional vacío o saco gestacional que contiene un embrión o feto sin actividad cardíaca fetal dentro de las primeras semanas de gestación.*<sup>(1)</sup> En el primer trimestre, los términos aborto espontáneo, pérdida embrionaria o la pérdida temprana del embarazo se utilizan indistintamente, y no hay consenso sobre la terminología en la literatura.

## Epidemiología

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo, ya que se estima que alrededor del 12 al 15 % de las gestaciones clínicamente reconocidas se pierden en forma espontánea, y un porcentaje aún mayor se interrumpe en la etapa preclínica.<sup>(1)</sup>

Aproximadamente el 80 % de todos los casos de pérdida de embarazo ocurren dentro del primer trimestre.<sup>(2)</sup>

Por otra parte, se trata de un evento frecuente en la práctica diaria, ya que está calculado que una pérdida de embarazo sucede en el 25-50 % de todas las mujeres a lo largo de su vida.<sup>(3)</sup>

Se denomina aborto recurrente a la pérdida de tres o más embarazos consecutivos, hecho que ocurre en el 1 % de las parejas<sup>(4)</sup> (RCOG, 2011). Esta frecuencia es mayor que la esperada si las pérdidas ocurrieran solo por azar (0,34 %), lo que sugiere que en algunas parejas podría existir una causa subyacente que las predispone a la pérdida recurrente del embarazo.<sup>(4)</sup>

En algunas publicaciones de aborto recurrente se considera suficiente para el diagnóstico la pérdida consecutiva de dos o más embarazos, ya que el riesgo de recurrencia luego de dos o tres pérdidas sería similar. Se estima que el 5 % de las parejas tiene dos abortos consecutivos, por lo tanto, el aborto recurrente afecta a un número significativo de parejas.<sup>(5)</sup>

Las parejas con aborto recurrente suelen ser sometidas a numerosos estudios. Sin embargo, está demostrado que la causa más frecuente es una anomalía en el número de cromosomas del embrión.<sup>(3, 6)</sup>

## Etiología y factores de riesgo

Aproximadamente el 50 % de todos los casos de pérdida temprana del embarazo se deben a anomalías cromosómicas fetales.<sup>(2)</sup> Los factores de riesgo más comunes, identificados entre las mujeres que han experimentado una pérdida precoz del embarazo, están la edad materna avanzada y un aborto espontáneo previo.<sup>(2)</sup>

## Diagnóstico

Los síntomas comunes de la pérdida temprana del embarazo, como sangrado vaginal y dolores abdominales de tipo menstrual, también son comunes en un embarazo normal, embarazo ectópico y/o embarazo molar.

El diagnóstico es por ecografía, ver **TABLA 1** y **2**.

---

## DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO DETENIDO

Cualquiera de las siguientes sirve para hacer diagnóstico:

- Longitud céfalo-nalga 7 mm y sin latidos
- Diámetro medio del saco de 25 mm o más y sin embrión
- Ausencia de embrión con latido dos semanas o más después de una exploración que mostró saco gestacional sin saco vitelino
- Ausencia de embrión con latido cardíaco once días o más después de un escaneo que mostró un saco gestacional con un saco vitelino

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO DETENIDO**

Los criterios son de la Conferencia de Consenso de Múltiples Especialidades de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido sobre el Principio del Primer Trimestre Diagnóstico de aborto espontáneo y exclusión de un embarazo intrauterino viable, octubre de 2012.<sup>(2)</sup>

---

## CRITERIOS DE SOSPECHA (NO DIAGNÓSTICO) DE EMBARAZO DETENIDO

CRL menos de 7 mm y no cinética cardíaca  
Diámetro medio del saco de 16 a 24 mm y sin embrión  
Ausencia de embrión con latido cardíaco 7 a 13 días después de una exploración que mostró un saco gestacional con un saco vitelino  
Amnios vacío (amnios visto junto al saco vitelino, sin embrión visible)  
Saco vitelino agrandado (más de 7 mm)  
Saco gestacional pequeño en relación al tamaño del embrión (menos diferencia de más de 5 mm entre el diámetro medio del saco y la corona-longitud de la grupa)

**TABLA 2. CRITERIOS DE SOSPECHA (PERO NO DIAGNÓSTICOS) DE EMBARAZO DETENIDO**

ADAPTADO DE ACOG EARLY PREGNANCY LOSS<sup>(2)</sup>

Las parejas con aborto recurrente suelen ser sometidas a numerosos estudios. Sin embargo, está demostrado que la causa más frecuente es una anomalía en el número de cromosomas del embrión.<sup>(3, 6)</sup>



Uno de los factores de riesgo más importantes para el aborto espontáneo es la edad materna. Está demostrado hace años la asociación entre edad materna y el riesgo aumentado de tener hijos con trisomías autosómicas (incluido el síndrome de Down). De la misma manera, el riesgo de pérdida de embarazo se incrementa con el avance de la edad materna<sup>(7)</sup> (ver FIGURA 1 y TABLA 3).

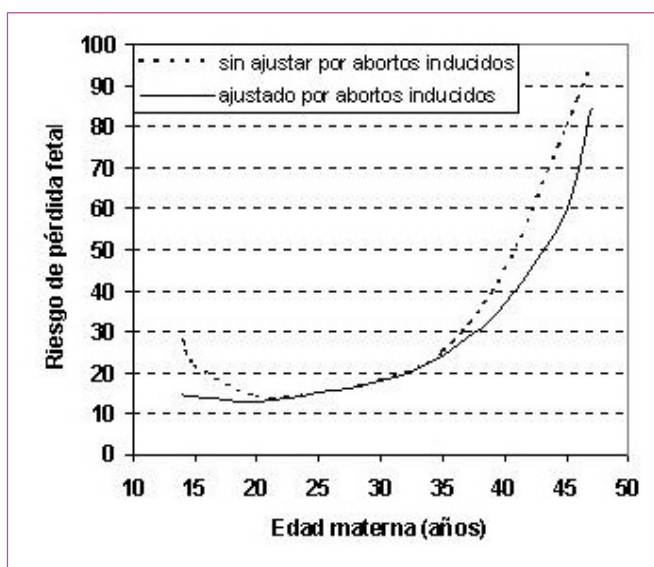


FIGURA 1. RIESGO DE PÉRDIDA FETAL DE ACUERDO CON LA EDAD MATERNA (NYBO ANDERSEN, 2000)<sup>(7)</sup>

EDAD MATERNA (AÑOS)	RIESGO DE ABORTO ESPONTÁNEO
20-24	9%
25-29	11%
30-34	15%
35-39	25%
40-45	51%
+ de 45	75%

TABLA 3. RIESGO DE ABORTO POR EDAD MATERNA (RAJ RAI, 2006)<sup>(3)</sup>

## Etiología

Dentro de las causas de aborto espontáneo y recurrente se encuentran: anomalías genéticas embriofetales, anomalías genéticas parentales, malformaciones uterinas, trombofilias, causas endocrinológicas, y agentes ambientales.

### Etiología genética

Dentro de las causas genéticas de aborto recurrente se encuentran: anomalías de cromosomas del embrión, anomalías cromosómicas estructurales en los padres y enfermedades monogénicas, siendo estas últimas mucho menos frecuentes.

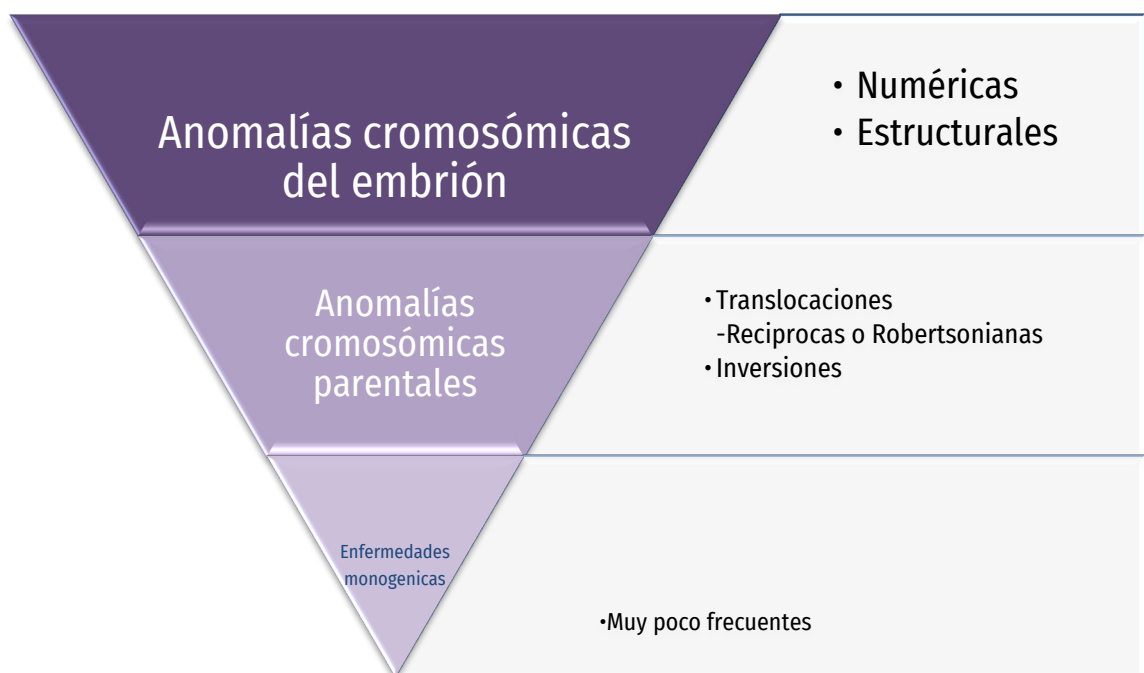


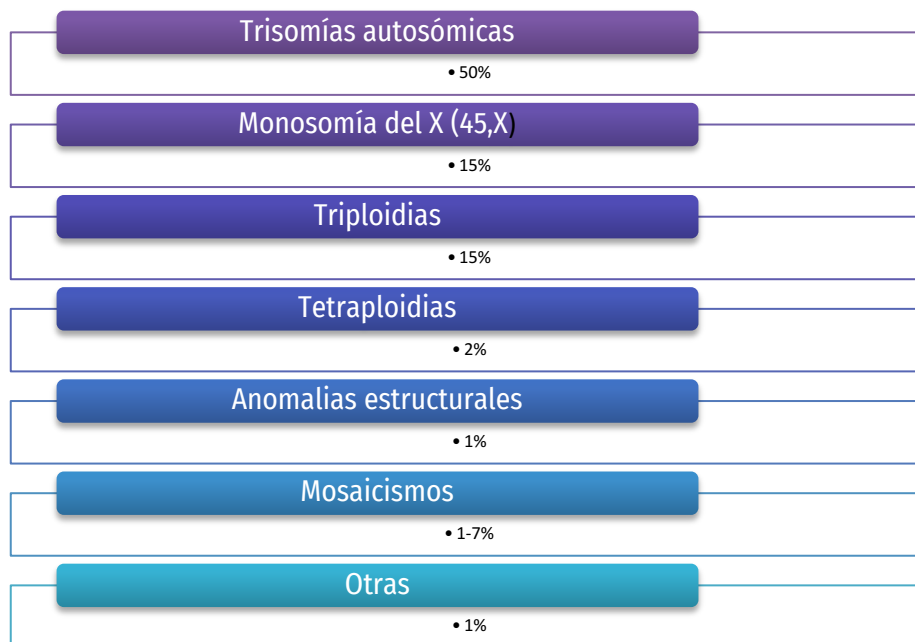
FIGURA 2. ETIOLOGÍA GENÉTICA DEL ABORTO ESPONTÁNEO

## Anomalías cromosómicas

Las anomalías de cromosomas se clasifican, de acuerdo con el tipo de defecto, en *numéricas* y *estructurales*; y de acuerdo con el cromosoma involucrado (autosomas o cromosomas sexuales). Todos los tipos de anomalías se han observado en abortos espontáneos.<sup>(8)</sup>

Los estudios genéticos en material de aborto revelan que entre el 45 y el 65 % de estos presenta alguna anomalía de cromosomas. Además, dentro del grupo de abortos con cariotipo normal, se ha observado en forma consistente un exceso de cariotipos 46, XX producto de contaminación por células maternas.<sup>(8)</sup>

En la **FIGURA 3** se describen las anomalías de cromosomas más frecuentes en material proveniente de abortos espontáneos. Las anomalías más habituales son las trisomías autosómicas, la monosomía del X y las poliploidias.



**FIGURA 3. ANOMALÍAS DE CROMOSOMAS POR FRECUENCIA EN ABORTOS CLÍNICAMENTE RECONOCIDOS DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE**

## Anomalías cromosómicas numéricas

Las trisomías autosómicas representan el 50 % de las anomalías de cromosomas en los abortos espontáneos. Se han descrito trisomías de todos los cromosomas. La trisomía más frecuentemente hallada involucra el cromosoma 16, que corresponde al 20 a 30 % de todas las trisomías en material de aborto. La mayoría de las trisomías muestran una marcada asociación con la edad materna.<sup>(1, 8)</sup>

En contraste con las trisomías, las monosomías autosómicas no superan, en general, el proceso de implantación y finalizan como pérdidas preclínicas.

Las poliploidías se observan en el 10 y el 15 % de las anomalías de cromosomas en los abortos del primer trimestre. Las más frecuentes son las triploidías (3n: 69 cromosomas). Las tetraploidías (4n: 96 cromosomas) representan alrededor del 2 a 3 % de las anomalías de cromosomas en pérdidas de embarazos.<sup>(1, 8)</sup>

El mecanismo de origen más común de las triploidías está dado por la fecundación de un oocito por dos espermatozoides, fenómeno conocido como polispermia. Estas triploidías con doble contribución paterna (diandria) producen un cuadro denominado mola hidatiforme parcial, en que se observa degeneración hidrópica de las vellosidades coriónicas y producción elevada de hCG. Un mecanismo menos frecuente de triploidía es la digínea, dado por la fertilización de un oocito diploide (46 cromosomas) por un espermatozoide.<sup>(1)</sup>

En general los embarazos triploides se abortan espontáneamente en el transcurso del primer trimestre, y excepcionalmente progresan hacia el segundo trimestre, y dan lugar a fetos con severo retardo de crecimiento y múltiples malformaciones incompatibles con la vida.<sup>(9)</sup>

Las molas completas tienen un cariotipo normal con 46 cromosomas, pero la totalidad del material genético es de origen paterno debido a la fecundación de un oocito sin núcleo. Usualmente el cariotipo es 46, XX producto de la duplicación de un zoide 23, X, y más raramente 46, XY debido a una dispermia. Las molas completas se caracterizan por presentar valores elevados de hCG, reacción quística de los ovarios y metrorragia. No existe desarrollo embrionario y las vellosidades coriónicas sufren una degeneración hidrópica que da un aspecto ecográfico característico.<sup>(10)</sup>

La monosomía del X resulta en un 80 % de los casos de la pérdida de un cromosoma paterno; por tanto, a diferencia de las trisomías, esta patología no se asocia con la edad materna. Se estima que más del 95 % de las concepciones con cariotipo 45, X terminan en abortos precoces. Los casos que progresan pueden presentar muertes fetales o recién nacidas con Síndrome de Turner.<sup>(11)</sup>

### **Anomalías cromosómicas estructurales**

Las anomalías estructurales de cromosomas, como las inversiones y las translocaciones, solo representan el 1 a 1,5 % de los abortos espontáneos. Pueden ser *de novo* (originadas durante la gametogénesis) o heredadas de un progenitor portador de la anomalía en forma balanceada. La determinación de si la anomalía es *de novo* o heredada tiene implicancias clínicas relevantes para el futuro reproductivo de la pareja. Las anomalías *de novo* constituyen eventos esporádicos, mientras que las formas heredadas son una causa reconocida de pérdidas embriofetales recurrentes.<sup>(1)</sup>

## **Anomalías cromosómicas submicroscópicas: microdeleciones y microduplicaciones**

El cariotipo convencional con bandeo G fue por mucho tiempo la regla de oro en diagnóstico citogenético. Sin embargo, su resolución es limitada.

El arrayCGH surge como una técnica de diagnóstico cromosómico que ha reemplazado al estudio citogenético convencional en países desarrollados. Utiliza sondas conocidas del genoma humano que permiten la identificación directa de ganancia o pérdida de material genético. De esta manera, permite detectar desequilibrios en el genoma y presenta hasta mil veces la resolución del cariotipo convencional. El array tiene el potencial de diagnosticar todo lo que diagnostica el cariotipo y además mejorar el diagnóstico de detección de pequeñas alteraciones cromosómicas (microduplicaciones o microdeleciones), que no se detectan por cariotipo convencional. Es la técnica de elección en recién nacidos con defectos congénitos, autismo y retraso madurativo, ya que detecta un 20 % más de anomalías que el cariotipo.<sup>(12)</sup> Recientemente, se ha propuesto el estudio arrayCGH como una herramienta adicional con el fin de encontrar una causa en casos de muerte fetal intrauterina y aborto espontáneo, con un rédito diagnóstico del 2 al 13 % más que el cariotipo según distintas publicaciones, en muestras del primer trimestre.<sup>(13)</sup>

### **Estudio del embrión**

Ha sido calculado que una pérdida de embarazo es tan frecuente que entre el 25 a 50 % de las parejas lo padecerá a lo largo de su vida. Por esa razón la presencia de un único aborto espontáneo no justifica realizar estudios del embrión ni de la pareja. Sin embargo, se justifica realizar estudios diagnósticos una vez que la pareja es clasificada como

abortadora recurrente, un diagnóstico posible a partir del segundo y más aún del tercer embarazo.<sup>(3)</sup>

La estrategia de obtener una muestra del embrión ha sido señalada, por diferentes autores, como una posibilidad con múltiples beneficios para los pacientes y los médicos tratantes<sup>(14)</sup> (ver FIGURA 4 y 5).

La identificación de las anomalías cromosómicas en abortos espontáneos, sean numéricas o estructurales, se realiza mediante el estudio de una muestra de tejido del embarazo, por medio de distintas técnicas. El método clásico consiste en un cultivo celular de tejido trofoblástico o embrionario, seguido del bandedo de los cromosomas en metafase. Esta metodología tiene la limitación de la necesidad de recolectar tejido viable para cultivo. Muchas veces este cultivo fracasa debido al tiempo prolongado desde que el embarazo se detuvo hasta el momento de recolección de la muestra. Existen técnicas moleculares que no necesitan células en división, como el arrayCGH (hibridización genómica comparativa), la QFPCR (PCR cuantitativa de fluorescencia) y el NGS (*Next generation sequencing*, secuenciación de nueva generación), y que pueden ser utilizadas para obtener información sobre anomalías de cromosomas en material de aborto en vez del cultivo citogenético. Los beneficios de las técnicas moleculares son que no necesitan cultivos, algunas pueden detectar si hay contaminación materna, son más automatizadas y presentan menos fracasos en los resultados. Además, aporta un rédito diagnóstico extra de aproximadamente entre el 2 y 13 % sobre las anomalías cromosómicas detectadas por el cariotipo convencional. Los inconvenientes son los costos y la posibilidad de encontrar variantes de significado incierto.<sup>(14)</sup>

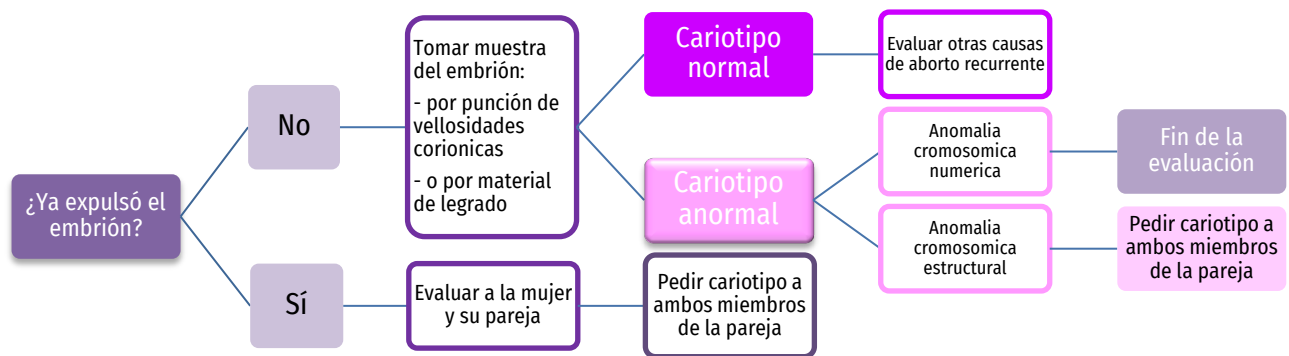


FIGURA 4 EVALUACIÓN DE UNA PAREJA CON ABORTO RECURRENTE

Los estudios citogenéticos en material de aborto de parejas con historia de aborto recurrente mostraron una frecuencia y distribución de anomalías de cromosomas similares a las de parejas de la población general estratificadas por edad. En pacientes con dos a cuatro abortos previos, se observó que el número de anomalías cromosómicas en el siguiente aborto fue del 57 %, tasa similar a la que presentan los abortos de mujeres que no están catalogadas como abortadoras recurrentes.<sup>(15)</sup>

Dada la gran frecuencia de aneuploidías espontáneas que ocurren en los procesos de reproducción humana, se debe tener en cuenta que la ocurrencia de tres o cuatro abortos no necesariamente indica la presencia de un factor común causante de todos ellos; por el contrario, al menos la mitad de las veces el aborto recurrente podría ser cromosómicamente anormal y representar un hecho al azar. Esto indica que, aun ante una causa reconocida de aborto recurrente, es muy probable que por lo menos la mitad de las pérdidas sean totalmente independientes de la causa de sospecha.<sup>(15)</sup>



La información que aporta el cariotipo del embarazo detenido es útil tanto para médicos como para pacientes. Después de una evaluación estándar basada en la evidencia de factores femeninos y masculinos, se logra identificar una etiología en solo 40 a 50 % de los casos. Hay que considerar que en pacientes con aborto recurrente y sin causa identificada, los tratamientos empíricos son ampliamente utilizados, incluso cuando la evidencia sobre el beneficio y la seguridad de esas intervenciones es insuficiente.<sup>(16)</sup>

Por otra parte, distintas publicaciones han reportado que los abortos espontáneos, ya sean esporádicos o recurrentes, pueden resultar en altos niveles de angustia o representar una experiencia traumática con gran implicancia psicológica. Típicamente, un aborto puede causar disforia y dolor, y por lo tanto, depresión. Además, dado el carácter repentino e inesperado de la situación, las pacientes también pueden experimentar niveles altos de ansiedad. Según la literatura, el aborto espontáneo representa una carga emocional significativa no sólo para las mujeres sino también para sus parejas. Y esta angustia puede ser manejada mejor si se proporciona la causa del aborto.<sup>(3)</sup> Las mujeres buscan respuestas: tal como manifestaron en una encuesta publicada, hubieran deseado tener información de la causa de su aborto y harían estudio del embrión en una futura pérdida de embarazo.<sup>(17)</sup>

La muestra del embrión puede obtenerse de un legrado o a través de una punción de vellosidades coriónicas. Cuando se trata de una expulsión espontánea es más probable que la muestra se contamine o no pueda ser recolectada en forma adecuada por la paciente. Hacer una punción del embarazo detenido presenta beneficios e inconvenientes: no se requiere ningún procedimiento adicional (legrado o aspiración) y, por lo tanto, la paciente puede ser manejada con la evacuación uterina mediante

resolución espontánea, manejo médico o quirúrgico de acuerdo a sus características obstétricas. Además, como la muestra está dirigida directamente al trofoblasto, hay menor riesgo de contaminación con células maternas que a través de los otros procedimientos. La principal desventaja de realizar una punción son las molestias que pueden experimentar las mujeres que se someten a este procedimiento invasivo.<sup>(14)</sup>

El médico a cargo también podría beneficiarse de conocer la causa de un aborto espontáneo, ya que el manejo recomendado después de un aborto por una aneuploidía es tranquilizar a las parejas, sin que sea necesario indicar otros tratamientos. Por ejemplo, la determinación de anticuerpos antifosfolípidos tiene una tasa aproximada de falsos positivos del 5% en la población obstétrica normal. Considerando que el tratamiento del síndrome antifosfolipídico es costoso y engorroso, algunas pacientes podrían ser relevadas de realizar estos estudios y su eventual tratamiento cuando la causa del aborto es una anomalía de cromosomas. Asimismo, la evaluación de la cavidad uterina se realiza en ocasiones mediante histerosalpingografía o histeroscopia, estudios que no están libres de complicaciones y que también podrían evitarse en estos casos.<sup>(14)</sup>

El hallazgo de un producto de la concepción euploide, por su parte, conduciría a realizar los estudios correspondientes a la pareja con una aproximación más precisa.

Por otra parte, si bien se trata de un evento poco frecuente, el hallazgo de un desbalance en el material cromosómico puede llevar al diagnóstico de una anomalía cromosómica estructural balanceada en uno de los progenitores. Este hallazgo puede permitir un mejor asesoramiento sobre la probabilidad de descendencia afectada y aborto espontáneo. También ofrece la oportunidad de abordar las opciones adecuadas para un futuro

diagnóstico prenatal, incluso las ventajas y desventajas del diagnóstico genético preimplantación.<sup>(14)</sup>

Asimismo, debido a la alta frecuencia de anomalías de cromosomas ha sido señalado que para evaluar la eficacia de cualquier tratamiento para aborto recurrente debe contarse con el cariotipo del material de aborto, tanto como que la medida del impacto de cualquier tratamiento instaurado se verá afectada si no se corrige por el factor del cariotipo.

En un trabajo reciente de POPESCU y cols., se detectó la causa del aborto recurrente en el 90 % de las parejas cuando se utilizó la estrategia del estudio del material del embrión, ya que un 67 % eran por anomalías embrionarias y en el resto se encontraron otras causas (hormonales, uterinas, hematológicas).<sup>(16)</sup>

Beneficios de la Identificación de la causa del aborto recurrente:

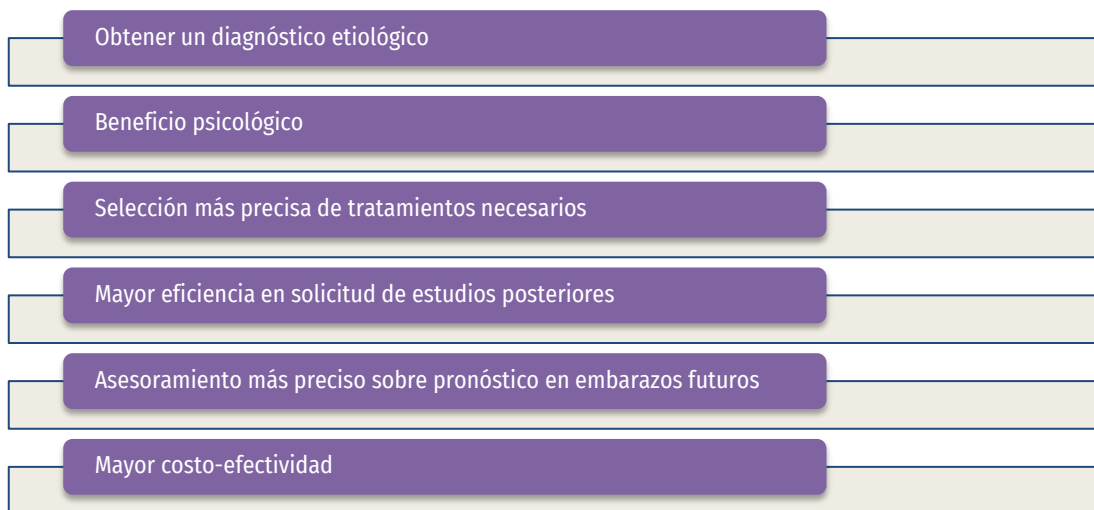


FIGURA 5. BENEFICIOS DEMOSTRADOS DE REALIZAR ESTUDIO GENÉTICO EN EL EMBRIÓN EN ABORTO RECURRENTE

## **Anomalías cromosómicas estructurales en algún miembro de la pareja**

La presencia de anomalías estructurales en algún miembro de la pareja cambia el asesoramiento frente al aborto recurrente.

Los individuos portadores de anomalías estructurales son fenotípicamente normales, dado que presentan una anomalía estructural balanceada, es decir, sin exceso ni déficit de material cromosómico. No obstante, muestran habitualmente impacto reproductivo con una alta frecuencia de abortos y la posibilidad de recién nacidos con defectos congénitos, debido a anomalías cromosómicas desbalanceadas. El riesgo depende del tamaño y los cromosomas involucrados en la translocación.

En varones se pueden manifestar como alteraciones en la espermatogénesis y esterilidad, y en las parejas como falla recurrente de implantación.<sup>(1)</sup>

La probabilidad de detectar una anomalía estructural balanceada en parejas con abortos recurrentes es del alrededor del 5 % y este porcentaje es mayor si en la familia hay abortos recurrentes, y/o pérdidas tardías de embarazo, y/o recién nacidos malformados.<sup>(4)</sup>

## **Resultados reproductivos en individuos portadores de translocaciones**

Los individuos portadores de una translocación balanceada pueden producir muchas formas de segregación, pero la proporción entre estas varía con el tipo de translocación.

Muchas de las combinaciones anómalas producen un desbalance tan grande que el producto de la concepción no es viable y se pierde de forma precoz, probablemente como un aborto preclínico. Un desbalance moderado puede producir embarazos que lleguen a estadios más

avanzados y sean luego reconocidos como abortos espontáneos clínicos o como fetos muertos.<sup>(1)</sup>

Paradójicamente, los desbalances menores son los que tienen mayor impacto médico y emocional en las parejas portadoras de anomalías cromosómicas estructurales, ya que en algunos casos la concepción en estos individuos puede resultar en un recién nacido con defectos congénitos y/o retraso madurativo.<sup>(1)</sup>

Dentro de las opciones terapéuticas en parejas donde uno de los miembros es portador de una translocación balanceada se encuentran el embarazo espontáneo y el diagnóstico prenatal, o la fertilización asistida con diagnóstico genético preimplantacional (PGT-ST).<sup>(18)</sup> Hasta el momento no ha podido demostrarse que ninguna de estas estrategias sea superior a la otra. Sin embargo, dentro del asesoramiento debe contemplarse: la edad materna, si existe esterilidad asociada, el tipo de cromosomas involucrados, los costos y las preferencias de los pacientes. No existe evidencia suficiente de que el PGT-ST aumente la tasa de recién nacido vivo en parejas con aborto recurrente que son portadores de una anomalía cromosómica estructural. De igual manera, ha sido señalado que con una tasa de recién nacidos del 32 %, el PGT-ST se considera una opción para estas parejas, sobre todo si coexiste un problema de fertilidad. En parejas con translocaciones de alto riesgo de aborto y recién nacidos malformados, el PGT-ST puede ser una alternativa. Sin embargo, en parejas con translocaciones de menor riesgo, el embarazo espontáneo es una opción válida. Las recomendaciones actuales sugieren que el PGT-ST no debe ofrecerse como primera opción, dados los beneficios no probados, el costo adicional y las posibles complicaciones asociadas con la tecnología de reproducción asistida.<sup>(18)</sup>

## Anomalías génicas

Es probable que algunas mutaciones génicas sean la causa o modifiquen el riesgo de aborto. Los genes candidatos que son intensamente estudiados como causa de aborto esporádico y recurrente son aquellos involucrados fisiológicamente en la implantación, como los factores endoteliales, genes de hormonas y receptores y otros que involucran el sistema hemato-inmunológico. Una publicación reciente ofrece a través de la secuenciación de exoma completo en pacientes con múltiples abortos algunos resultados sugestivos de anomalías génicas relacionadas con aborto recurrente.<sup>(19)</sup>

Por lo tanto, una hipótesis posible sería que existe un subgrupo de parejas con historial de aborto recurrente de causa desconocida, que serían portadoras de mutaciones en genes recesivos que las predispondrían a la pérdida del embarazo. El riesgo de una nueva pérdida sería del 25 % para cada embarazo. Hasta el momento, no existe una evaluación clínica indicada y se desconoce el verdadero impacto clínico, ya que como fue mencionado, frente a la abrumadora frecuencia de abortos espontáneos producidos por anomalías cromosómicas de los embriones, las patologías monogénicas tendrían poca o nula frecuencia.

Por otro lado, se conocen varias entidades clínicas producidas por la mutación de genes, asociadas con pérdida del embarazo. La mayoría se relaciona de modo más frecuente con muerte fetal en segundo o tercer trimestre o aborto tardío. Sin embargo, clínicamente presentan múltiples signos y síntomas, por lo cual no serían detectadas exclusivamente por la presentación clínica de aborto recurrente.

## Trombofilias

Existen las trombofilias hereditarias y adquiridas.

### Trombofilias hereditarias

Se han identificado varias causas genéticas que predisponen a los pacientes al tromboembolismo venoso (TEV) y actualmente se están evaluando entre los pacientes que presentan un evento tromboembólico o sus familiares. Incluso en el contexto de la tromboembolia venosa, el valor de las pruebas y el tratamiento es controvertido.<sup>(20)</sup> Los factores genéticos de trombofilia se han evaluado en mujeres con aborto recurrente, ya que se presume que son un factor causante y podrían estar asociados con complicaciones obstétricas graves. Esto incluye la mutación del factor V Leiden, la mutación de la protrombina, la proteína C, la proteína S y la deficiencia de antitrombina. Sin embargo, la prevalencia de la trombofilia hereditaria en mujeres con RPL no está clara y por el momento no se sugiere realizar estudios de detección de trombofilia hereditaria a menos que sea en el contexto de una investigación o en mujeres con factores de riesgo adicionales de trombofilia.<sup>(21)</sup>

### Trombofilias adquiridas

La trombofilia adquirida se refiere al síndrome antifosfolípido (SAF). El SAF se diagnostica en base a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis vascular y/o complicaciones del embarazo.<sup>(22)</sup>

Cabe destacar que son necesarios al menos un criterio clínico junto con un criterio de laboratorio para el diagnóstico.

Tres anticuerpos antifosfolípidos clínicamente relevantes y bien caracterizados (es decir, anticuerpos asociados con trombosis) son el anticoagulante lúpico (LAC), los anticuerpos anticardiolipina (ACA, IgG e IgM) y los anticuerpos contra la glicoproteína  $\beta_2$  (IgG e IgM).<sup>(23)</sup>

Los criterios de Miyakis, una actualización de la clasificación de Sapporo de 1999, se han determinado por consenso. El criterio clínico «tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicables antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas» es uno de los criterios clínicos que puede conducir al diagnóstico de SAF. Tras la publicación de los criterios de Miyakis, ha aparecido nueva evidencia. En un estudio de cohorte retrospectivo, no hubo diferencia en el número de abortos perdidos, la secuencia de embarazos o la edad materna entre las mujeres con RPL y APS y las mujeres con RPL inexplicable. Por lo tanto, los autores concluyeron que es justificable ofrecer pruebas de APS a todas las mujeres con antecedentes de dos o más pérdidas de embarazo, consecutivas o no.<sup>(24)</sup>

Existe cierta controversia con respecto al diagnóstico de síndrome antifosfolipídico porque se observa sobre diagnóstico y sobre tratamiento. En la práctica clínica, las pacientes suelen ser tratadas aun sin un diagnóstico confirmado. Es decir cuando no cumplen criterios de laboratorio, sólo con un test positivo de anticuerpos, cuando deberían ser en dos oportunidades positivo, o cuando no cumplen criterios clínicos: tienen solamente una pérdida de embarazo antes de la semana diez. Incluso existen pacientes que no presentan anticuerpos positivos pero que reciben igual tratamiento con heparina de bajo peso molecular sin evidencia. Estas conductas pueden conllevar a efectos no deseados en la salud materno-fetal. La falta de evidencia en el manejo de estas pacientes



sucede en diferentes escenarios del mundo. En una revisión del año 2014 se sugirieron las causas de este escenario complejo.<sup>(25)</sup>

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO	
UN CRITERIO CLÍNICO MÁS UN CRITERIO DE LABORATORIO NECESARIO PARA DIAGNÓSTICO	
<b>Criterios clínicos obstétricos</b>	<p>Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en o más allá de la décima semana de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto o</p> <p>Uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal, neonato normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o preeclampsia severa definida de acuerdo con las definiciones estándar, o (ii) características reconocidas de insuficiencia placentaria o</p> <p>Tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación: abortos antes de la décima semana de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas</p>
<b>Criterios de laboratorio</b>	<p>Anticoagulante lúpico (LAC) presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos doce semanas de diferencia, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia</p> <p>Anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos (es decir, &gt; 40 GPL o MPL, o &gt; el percentil 99), en dos o más ocasiones, con al menos doce semanas de diferencia, medidos por un ELISA estandarizado</p> <p>Anticuerpo anti-b2glucoproteína-I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en título &gt; percentil 99), presente en dos o más ocasiones, con al menos doce semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado</p>

TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

---

## BARRERAS PARA EL MANEJO DEL ABORTO RECURRENTE CON EVIDENCIA DE ALTA CALIDAD

<b>Definición y estudios científicos</b>	La definición de aborto recurrente difiere: dos versus tres abortos espontáneos y aborto espontáneo consecutivo versus no consecutivo  Se han realizado pocos ensayos clínicos buenos para investigar las opciones de diagnóstico y tratamiento
<b>Organización hospitalaria</b>	No todos los hospitales trabajan con un experto en RM
<b>Médicos</b>	Los médicos quieren ofrecer tratamiento a pesar de la falta de pruebas
<b>Pacientes</b>	Los pacientes tienen una fuerte voluntad de realizar pruebas diagnósticas a pesar de la falta de evidencia  Los pacientes tienen una fuerte voluntad de iniciar el tratamiento a pesar de la falta de evidencia

---

TABLA 5 . BARRERAS PARA EL MANEJO DEL ABORTO RECURRENTE

## Análisis clínicos

Existe cierta controversia con respecto a estudios de hormonas tiroideas, prolactina y glucemia en pacientes con abortos espontáneos o recurrentes.

En pacientes con clínica manifiesta de hipotiroidismo y de diabetes, existe mayor riesgo de aborto espontáneo.<sup>(4)</sup> Clásicamente no se recomendaba solicitar estos estudios en pacientes con aborto espontáneo.<sup>(4)</sup> Sin embargo, la asociación con aborto recurrente es modesta. De cualquier manera como la prevalencia, tanto del hipotiroidismo como de la diabetes son frecuentes y generan impacto en la clínica, y se trata de estudios poco costosos, algunas sociedades científicas en sus recomendaciones actuales sugieren considerar solicitarlo.<sup>(23)</sup>

## Anomalías uterinas

Se ha demostrado una asociación entre las malformaciones uterinas congénitas y la pérdida recurrente del embarazo, pero la prevalencia exacta en esta población no se ha definido claramente.<sup>(4)</sup> Las malformaciones congénitas del tracto mülleriano potencialmente relevantes incluyen útero tabicado, útero bicorne, útero didelfo, y hemi-útero.<sup>(23)</sup>

### Diagnóstico de malformaciones uterinas

Se puede considerar el diagnóstico por imágenes del útero en mujeres con aborto recurrente.

Las imágenes para la detección de malformaciones uterinas se han realizado con una variedad de técnicas diferentes, todas con beneficios y limitaciones diferentes para diagnosticar los diversos tipos de malformaciones.<sup>(23)</sup>

El estudio de elección al comienzo es la ecografía transvaginal.<sup>(4)</sup> Ha sido señalado últimamente que la ecografía 3D es más sensible.<sup>(23)</sup> Dependiendo del costo y los medios disponibles, la resonancia magnética uterina es un método con alta sensibilidad, pero no de primera elección. Por otra parte, si se encuentran dudas con la ecografía transvaginal, la histerosalpingografía también puede utilizarse, teniendo en cuenta que conlleva algunos inconvenientes como exposición a radiación e incomodidad a la paciente. En algunos casos, de alta sospecha y diagnóstico inconcluso, estudios diagnósticos más invasivos como histeroscopia o laparoscopia pueden ser necesarios.<sup>(23)</sup>

En pacientes con anomalías uterinas se sugiere evaluar anomalías del tracto urinario.<sup>(4, 23)</sup>

Ciertas anomalías uterinas adquiridas como pólipos, miomas submucosos o sinequias, han sido asociadas con frecuencia a abortos recurrentes. Se desconoce la prevalencia exacta y se sugiere su evaluación con los mismos métodos que en anomalías congénitas.<sup>(4, 23)</sup>

El tratamiento de las anomalías uterinas debe ser realizado por especialistas con la menor intervención posible con el método de elección de la histeroscopia.<sup>(4, 23)</sup>

## Impacto emocional

La pérdida del embarazo tiene un impacto emocional significativo en las mujeres y sus parejas.<sup>(23)</sup>

Los sentimientos de pérdida y duelo, comunes después de una única pérdida de embarazo, pueden intensificarse con pérdidas repetidas, al igual que una sensación de fracaso personal.<sup>(23)</sup>

El apoyo y la comprensión, junto con el reconocimiento de que estas reacciones son normales y comprensibles, pueden ser suficiente en la mayoría de las parejas, pero algunas parejas requerirán referencias para recibir asesoramiento o apoyo psicológico profesional.<sup>(23)</sup> Esta situación puede preocupar a médicos y otros profesionales de la salud, pero ello no debe ser la indicación para realizar estudios y tratamientos no validados por la evidencia.

## Embarazo después del aborto espontáneo

La ansiedad por el embarazo después de la pérdida embrionaria recurrente es normal y comprensible. Antes de intentar concebir, la mayoría de las parejas desean una explicación de sus pérdidas y un

tratamiento que prevenga una recurrencia. Sin uno o ambos de estos, muchas parejas son vulnerables a las ofertas de estudios diagnósticos y tratamientos que no están basados en evidencia.<sup>(23, 26)</sup> Algunas parejas decidirán dejar de intentarlo.

Con o sin tratamiento específico, las parejas valoran un plan para el embarazo después de la pérdida recurrente, con el cuidado de un médico o equipo individual dedicado y de apoyo.<sup>(23)</sup> Sólo hay evidencia limitada y débil de que este enfoque en sí mismo mejora el resultado del embarazo pero incluso si no es así, es difícil argumentar en contra de esta perspectiva y manejo.<sup>(23)</sup>

Estudios diagnósticos recomendados	
Síndrome antifosfolipídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúe a las mujeres con LPR en busca de anticoagulante lúpico, inmunoglobulina (IgG e IgM anticardiolipina (aCL), y anticuerpos IgG e IgM anti-b2-gluco proteina 1 (ab2GP1).</li> <li>• Solo los resultados positivos repetidos, realizados con 12 o más semanas de diferencia, son criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico (SAF). Para los anticuerpos aCL y ab2GP1, solo los niveles positivos medios a altos son diagnósticos de APS</li> </ul>
Anatomía uterina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúe a las mujeres con LPR en busca de malformaciones uterinas utilizando una modalidad de imagen adecuada, como ecografía transvaginal eco 3D, u otras.</li> </ul>
Genética del embrión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la evaluación genética del embrión o feto</li> <li>• Puede ser por punción de vellosidades, por estudio de cariotipo en material de legrado o por técnicas demicroarray, y existe la posibilidad por estudio de ADN libre en sangre materna</li> </ul>
Cariotipo parental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere evaluar a ambos miembros de la pareja en busca de anomalías cromosómicas estructurales.</li> <li>• Al considerar esta evaluación, tenga en cuenta la edad materna, el número de pérdidas anteriores, el historial de nacidos vivos, el historial de bebés anómalos o mortinatos y los resultados de las pruebas genéticas de pérdidas anteriores.</li> </ul>
Análisis clínicos básicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar estudio de TSH, glucemia y prolactina .</li> <li>• Estas evaluaciones son, en el mejor de los casos, de evidencia leve y, en el peor, muy controvertidas, pero las anomalías de este tipo, generalmente leves, son frecuentes en las mujeres en edad reproductiva</li> </ul>
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogue sobre variables de estilo de vida que podrían estar asociadas con la pérdida del embarazo, incluida la <b>obesidad, el uso de drogas ilícitas, el consumo excesivo de cafeína y el tabaquismo.</b></li> </ul>

FIGURA 6. DIAGNÓSTICO BASADO EN EVIDENCIA PARA ABORTO RECURRENTE (BRANCH, 2016)

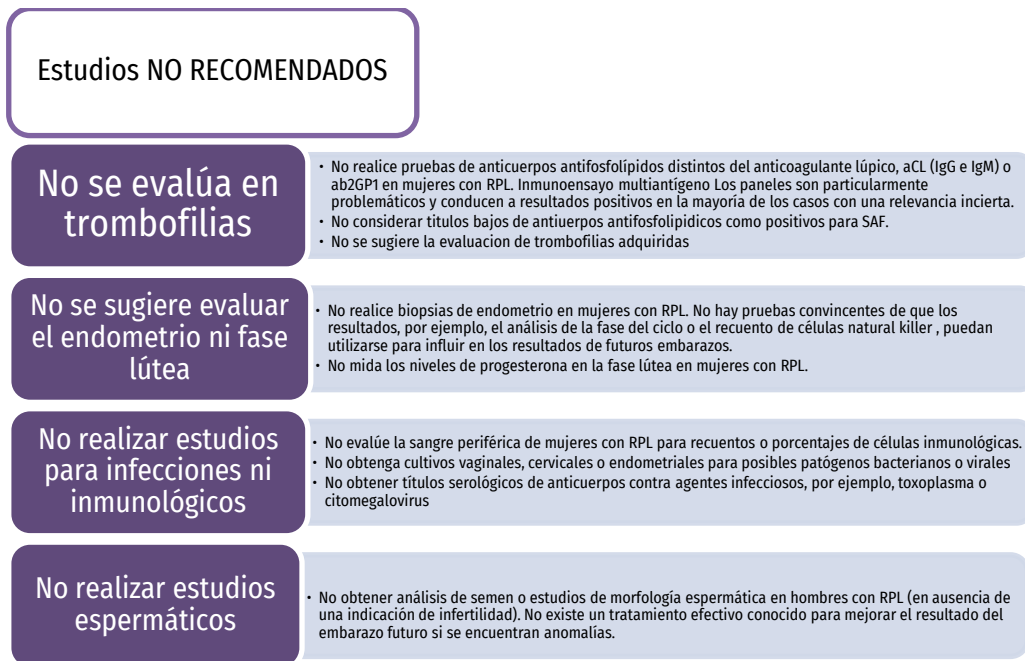
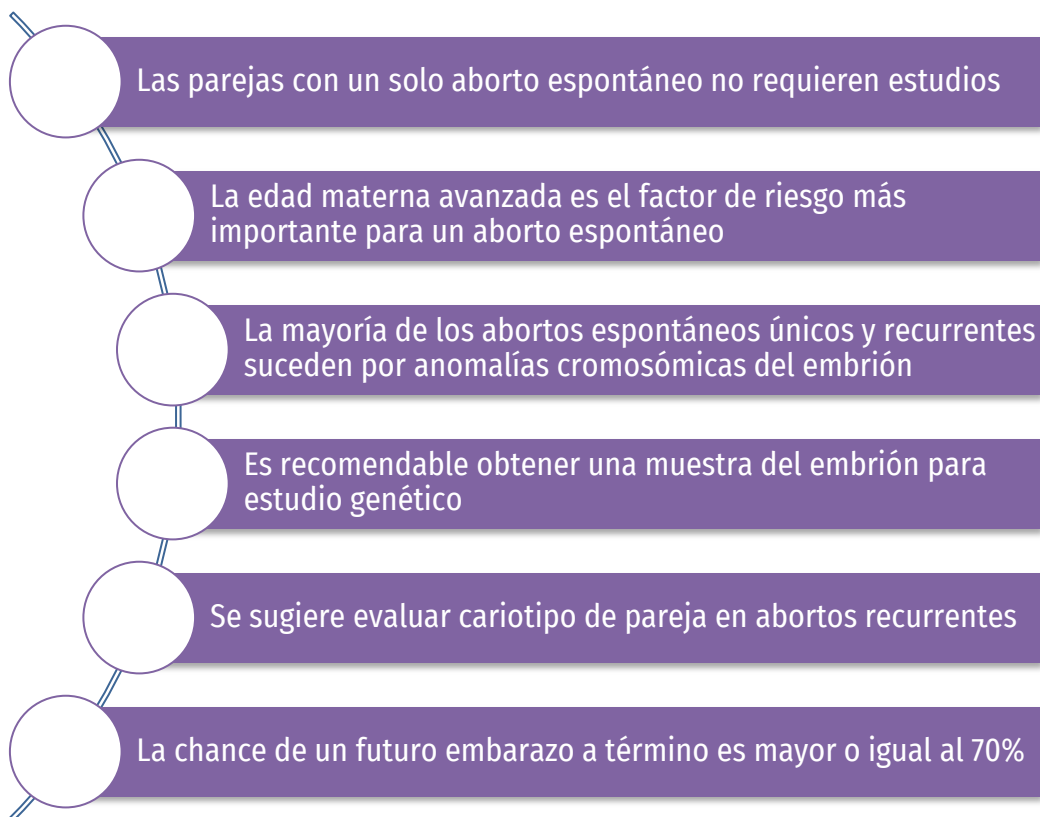


FIGURA 7. ESTUDIOS NO RECOMENDADOS

Resumen final:



## Bibliografía

- (1) SIMPSON J, GOLBUS MS. *Genetics in pregnancy losses*. 2nd ed: WB Saunders; 1992.
- (2) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE B-G. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197-e207. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002899>>
- (3) RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-611. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69204-0)>
- (4) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green top guideline nº 17. 2011. <<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>>
- (5) JASLOW CR, CARNEY JL, KUTTEH WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234-1243. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.166>>
- (6) BRANCH DW, GIBSON M, SILVER RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1740-1747. <<https://doi.org/10.1056/nejmcp1005330>>
- (7) NYBO ANDERSEN AM, WOHLFAHRT J, CHRISTENS P, OLSEN J, MELBYE M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712. <<https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>>
- (8) PETRACCHI F, COLACI DS, IGARZABAL L, GADOW E. Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):243-244. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.10.014>>
- (9) ENGELBRECHTSEN L, BRONDUM-NIELSEN K, EKELUND C, TABOR A, SKIBSTED L, DANISH FETAL MEDICINE STUDY G. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(5):530-535. <<https://doi.org/10.1002/uog.12460>>
- (10) FOWLER DJ, LINDSAY I, SECKL MJ, SEBIRE NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):56-60. <<https://doi.org/10.1002/uog.2592>>
- (11) GRANDE M, STERGIOTOU I, PAUTA M, MARQUES B, BADENAS C, SOLER A, ET AL. Parental Origin of the Retained X Chromosome in Monosomy X Miscarriages and Ongoing Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(2):118-124. <<https://doi.org/10.1159/000480499>>

- (12) MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, CARTER NP, ET AL. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-764. <<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>>
- (13) DHILLON RK, HILLMAN SC, MORRIS RK, McMULLAN D, WILLIAMS D, COOMARASAMY A, ET AL. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2014;121(1):11-21. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.12382>>
- (14) PETRACCHI F, PAEZ C, IGARZABAL L. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception by chorionic villus sampling in recurrent miscarriage. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):282-288. <<https://doi.org/10.1002/pd.5005>>
- (15) BORRELL A, STERGIOTOU I. Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: targeting clinical dilemmas. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):491-497. <<https://doi.org/10.1002/uog.12442>>
- (16) POPESCU F, JASLOW CR, KUTTEH WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* 2018;33(4):579-587. <<https://doi.org/10.1093/humrep/dey021>>
- (17) NIKCEVIC AV, TUNKEL SA, KUCZMIERCZYK AR, NICOLAIDES KH. Investigation of the cause of miscarriage and its influence on women's psychological distress. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):808-813. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08402.x>>
- (18) GROUP EP-SP-AW, COONEN E, RUBIO C, CHRISTOPIKOU D, DIMITRIADOU E, GONTAR J, ET AL. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(3):hoaa017. <<https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa017>>
- (19) QIAO Y, WEN J, TANG F, MARTELL S, SHOMER N, LEUNG PC, ET AL. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):364-372. <<https://doi.org/10.1093/molehr/gaw008>>
- (20) BATES SM, GREER IA, MIDDELDORP S, VEENSTRA DL, PRABULOS AM, VANDVIK PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. <<https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>>



- (21) BRANCH DW, SILVER RM. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for the Front-Line Clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):535-538. <<https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000216>>
- (22) MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVERA R, ET AL. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. <<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>>
- (23) ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN OB, ELSON J, KOLTE AM, LEWIS S, ET AL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <<https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>>
- (24) VAN DEN BOOGAARD E, COHN DM, KOREVAAR JC, DAWOOD F, VISSENBERG R, MIDDELDORP S, ET AL. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188-192. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.002>>
- (25) VAN DEN BERG MM, VISSENBERG R, GODDIJN M. Recurrent miscarriage clinics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):145-155. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.010>>
- (26) BAILEY SL, BOIVIN J, CHEONG YC, KITSON-REYNOLDS E, BAILEY C, MACKLON N. Hope for the best... but expect the worst: a qualitative study to explore how women with recurrent miscarriage experience the early waiting period of a new pregnancy. *BMJ Open*. 2019;9(5):e029354. <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029354>>



# Asesoramiento y consulta preconcepcional

**MARIELA L. LIBERATI**

SERVICIO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA  
CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

**ALFREDO URANGA**

ESPECIALISTA UNIVERSITARIO EN OBSTETRICIA Y MEDICINA PERINATAL (UNLP)  
CÁTEDRA LIBRE DE LA SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La etapa para implementar las actividades de promoción y protección de la salud en la mujer parte desde la adolescencia. Esta etapa es considerada como un período preparatorio para el embarazo ya que condiciona la salud de la madre y de su futuro hijo. Además de elegir el momento oportuno para el embarazo, a partir de la decisión responsable, la mujer debe informarse sobre los aspectos psicológicos y biológicos para asumir un embarazo seguro. Una importante proporción de mujeres, fundamentalmente las adolescentes, no acceden a estas opciones vitales. Es fundamental comunicar y educar a las mujeres en edad fértil sobre una importante lista de factores que aumentan el riesgo materno-perinatal y que pueden ser reducidos o controlados en esta etapa. Estas acciones deben estar incluidas en los programas de salud integral de la mujer, en especial para adolescentes.

## Palabras clave

Control preconcepcional; asesoramiento; prevención.

La etapa para implementar las actividades de promoción y protección de la salud en la mujer parte desde la adolescencia. Esta etapa es considerada como un período preparatorio para el embarazo ya que condiciona la salud de la madre y de su futuro hijo. Además de elegir el momento oportuno para el embarazo, a partir de la decisión responsable, la mujer debe informarse sobre los aspectos psicológicos y biológicos para asumir un embarazo seguro. Una importante proporción de mujeres, fundamentalmente las adolescentes, no acceden a estas opciones vitales. Es fundamental comunicar y educar a las mujeres en edad fértil sobre una importante lista de factores que aumentan el riesgo materno-perinatal y que pueden ser reducidos o controlados en esta etapa. Estas acciones deben estar incluidas en los programas de salud integral de la mujer, en especial para adolescentes.

El asesoramiento reproductivo debe realizarse en el marco de la consulta prenatal, ya que es donde debe efectuarse la evaluación de los posibles riesgos tanto para la futura madre como para su descendencia. Los equipos de atención primaria (AP) asumen en su práctica habitual las labores de promoción y prevención de la salud, con independencia del seguimiento del embarazo o no, queda al alcance de cualquier profesional de AP la atención a la mujer y en general a su familia antes de la concepción de un hijo.

La atención preconcepcional tiene como objetivo *promover la salud de la mujer y la de su futura descendencia* y forma parte de la asistencia prenatal. Se basa en la promoción de la salud, la evaluación del riesgo reproductivo y en las acciones emprendidas en función de los riesgos y enfermedades detectadas. Incorpora junto con la preocupación por los problemas médicos y psicosociales, un mayor interés en los esfuerzos preventivos.

La identificación de una mujer con cualquier enfermedad crónica o con hábitos perjudiciales para su salud, cuando planifica un embarazo, permite el tratamiento de la enfermedad, la utilización de acciones educativas para modificar sus comportamientos, proporcionar información para que la mujer tome decisiones en relación con su futuro embarazo de acuerdo con los riesgos identificados y en ocasiones recomendar que el embarazo sea evitado.

## Consulta preconcepcional

Se puede dividir la consulta preconcepcional en varios componentes: evaluación del riesgo preconcepcional (detección y/o seguimiento de enfermedades crónicas, antecedentes reproductivos, exposición a riesgos ambientales), exploraciones complementarias y acciones educativas y promotoras de la salud.

### Evaluación del riesgo preconcepcional

La evaluación del riesgo se debe realizar en todas las mujeres que acuden a la consulta preconcepcional. Los instrumentos básicos son la historia clínica (cuando la edad de la mujer sea superior a 35 años, debe ser informada del riesgo de anomalías cromosómicas en la descendencia y de las posibilidades de diagnóstico prenatal en el caso de comenzar un embarazo) y la exploración física.

En la mujer con una enfermedad crónica, el momento óptimo para iniciar la asistencia a un futuro embarazo es el período preconcepcional. Esto permitiría estudiar la enfermedad sin las limitaciones que impone el embarazo para realizar e interpretar las pruebas diagnósticas, situar a la mujer en las mejores condiciones de salud antes de iniciar la gestación y

seleccionar el momento más adecuado para la concepción, adoptar medidas para proteger al feto frente a la exposición a fármacos y otras acciones diagnósticas o terapéuticas durante el crítico período de las primeras semanas del desarrollo. Por último, permite ofrecer a la mujer información sobre los riesgos que supone el embarazo para la evolución de su enfermedad y la enfermedad sobre el resultado del embarazo,<sup>(1)</sup> permitiendo que tome decisiones sobre su futura reproducción.

A la hora de prescribir medicación a cualquier mujer en edad fértil, hay que tratarla como si estuviera embarazada, ya que podría estarlo sin saberlo.

Entre las enfermedades crónicas que se pueden beneficiar de la consulta preconcepcional están las siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad intestinal inflamatoria, trastorno bipolar, enfermedades autoinmunes, cardiopatías, nefropatías, enfermedades tiroideas, enfermedades tromboembólicas, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tuberculosis e infecciones de transmisión sexual.

En la consulta preconcepcional se debe obtener información sobre los antecedentes menstruales, obstétricos (incluyendo complicaciones en embarazos previos), uso de contraceptivos, conductas sexuales y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS). Una de las principales razones por las que las parejas acuden a la consulta preconcepcional es el antecedente de un mal resultado reproductivo, incluyendo abortos espontáneos, muertes perinatales, nacidos con defectos congénitos y nacidos con lesión residual. Se debe obtener información de los futuros padres, sobre el antecedente de enfermedades en los miembros de la familia, y se debe ofrecer consejo genético si ellos, su descendencia o parientes próximos han padecido anomalías

cromosómicas, defectos del tubo neural u otros defectos al nacer, retraso mental o fibrosis quística.

Asimismo, en la consulta preconcepcional se debe obtener la historia social e información sobre los hábitos y el estilo de vida de la mujer, para poder identificar comportamientos y exposiciones a factores de riesgo que puedan condicionar el momento óptimo para la concepción, e identificar situaciones potenciales de riesgo.

La exposición a medicamentos o productos químicos causa del 3 al 6 % de las anomalías en el embrión o feto. El tiempo de exposición determina el tipo e importancia de la anomalía. Algunos de los más comunes tóxicos ambientales son: pesticidas, gases (monóxido de carbono), radiaciones, plásticos, disolventes y metales como el mercurio. La mujer embarazada o que planifique una gestación debe evitar exposiciones prolongadas a los anteriores. A las mujeres que consuman drogas como la cocaína, heroína o marihuana se les ha de ofrecer ayuda para la deshabituación.

### **Exploraciones complementarias**

Además de una exploración física básica se recomienda medición de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), toma de tensión arterial (TA), anamnesis sobre vacunas recibidas y la realización de hemograma y bioquímica, grupo sanguíneo y Rh, serología de lúes, rubéola, toxoplasmosis, hepatitis B y C, VIH (con la consiguiente información y consentimiento).

El tubo neural es la estructura embrionaria que al desarrollarse se convierte en el cerebro y la médula espinal. Los defectos del tubo neural (DTN) se producen aproximadamente en un embarazo de cada mil. Las malformaciones por defectos del cierre del tubo neural son:<sup>(2)</sup> anencefalia

(ausencia total o parcial del cerebro incluyendo la bóveda craneana y la piel que la recubre), encefalocele (herniación del cerebro y/o meninges a través de un defecto en el cráneo) y espina bífida.

No obstante, hay una gran evidencia acerca de la utilidad de la suplementación periconcepcional con folatos para la prevención de DTN. Una revisión sistemática ha establecido que la suplementación periconcepcional con folato tiene un efecto protector muy sólido para la prevención de los DTN (se redujo la incidencia RR: 0,28; IC 95 % 0,13-0,58).

La mayoría de las gestantes que ingieren ácido fólico (AF), durante el primer trimestre de embarazo es muy alta; sin embargo, muy pocas de esas mujeres inició ese aporte desde antes de estar embarazadas.

Los DTN se producen entre los días 15-28 del embarazo, cuando normalmente no se tiene conciencia de él. Se sugiere que las mujeres inicien la suplementación con AF al menos tres meses antes de quedarse embarazadas. Habría que indicarles, si tardasen mucho tiempo en quedarse embarazadas, que ingerir AF durante ese tiempo no es perjudicial para la salud, sino que además de prevenir los DTN puede ser beneficioso para la salud cardiovascular y posiblemente un factor preventivo para cierto tipo de neoplasias.

La suplementación con AF en mujeres que han tenido una o más gestaciones afectadas por un DTN, reduce el riesgo de recurrencia en un 72 %. El efecto protector del AF también ha quedado demostrado en mujeres de bajo riesgo sin DTN (los suplementos de 0,4-0,8 mg/día reducen el riesgo de DTN en un 40 %).

Se recomienda, por tanto, una profilaxis generalizada con AF, distinguiendo tres grupos:

- Mujeres sin antecedentes de DTN: 0,4 mg de AF/día.<sup>(3)</sup> El tratamiento comenzará al menos tres meses antes de la concepción y se prolongará durante el primer trimestre del embarazo.
- Mujeres diabéticas insulino dependientes y epilépticas (tratadas con ácido valproico y/o carbamacepina): 0,8-5 mg/día. Dosis de 4 o más miligramos/día pueden precipitar convulsiones en mujeres con epilepsia y tratamiento anticonvulsionante. Estas mujeres deberán ser remitidas al neurólogo.
- Mujeres con embarazo previo con DTN: 4 mg/día (desde tres meses antes del embarazo y durante el primer trimestre).

Se recomienda que todas las mujeres en edad de tener hijos y que pudieran quedarse embarazadas, consuman 0,4 mg/día de AF de forma regular, siendo necesario evaluar programas de salud pública basados en enriquecer determinados alimentos (harinas, cereales) con AF. Esta actitud puede generar una falsa sensación de seguridad, y habría que tener en cuenta los diferentes patrones alimenticios, y el diferente acceso a esos alimentos enriquecidos con AF por parte de todas las capas sociales.

La mitad de los casos con defectos congénitos son prevenibles (TEN, 1986), lo cual lleva implícito que existe una responsabilidad moral cuando alguno se produce. Para cada niño nacido con un defecto, alguien debería ser responsable: un padre, un médico, un gobierno, una sociedad.



## Decálogo de prevención

1. Aun sin saberlo cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada.
2. Lo ideal es completar la familia mientras aún se es joven.
3. Los controles prenatales son la mejor garantía para la salud del embarazo.
4. Es importante que toda mujer en edad fértil esté vacunada contra la rubéola.
5. Debe evitarse el consumo de medicamentos o reducirlos a los imprescindibles.
6. Las bebidas alcohólicas son dañinas durante el embarazo.
7. No fumar y evitar los ambientes en que se fuma.
8. Comer de todo y bien, introduciendo verduras y frutas.
9. Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo.
10. Ante cualquier duda consultar al equipo de salud.

Fuente: modificado de DUTRA y cols., 1996.<sup>(4)</sup>

## Bibliografía

- (1) SÁNCHEZ RUIZ JC, GONZÁLEZ LÓPEZ E, APARICIO TIJERAS C, EZQUERRA GADEA J. Consulta preconcepcional en Atención Primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2005;31(9):413-417. <DOI:10.1016/S1138-3593(05)72960-9>
- (2) SCHWARCZ R, URANGA A, LOMUTO C. *Guía para la práctica del cuidado Preconcepcional*. Área de Salud Materno Perinatal y Reproductiva unidad coordinadora Ejecutora de Programas Maternos Infantiles y Nutricionales. Ministerio de Salud – Argentina; 2001.

- (3) FESCINA RH, DÍAZ ROSELLO JL, MARTÍNEZ G, SCHWARCZ R, MUCIO B, ABREU M, CAMACHO V. *Salud sexual y reproductiva: guías para el continuo de atención de la mujer y el recién nacido focalizadas en APS*. Montevideo: OMS: OPS. CLAP/SMR; 2008.
- (4) DUTRA MG, CASTILLA EE, LOPEZ CAMELO JS, PAZ JE, ORIOLI IM. *Prevención primaria de los defectos congénitos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1996.



# Screening primer trimestre

**MARIO S. F. PALERMO**

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

**MICAELA F. SALAMIE**

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL (DIAGNOMED)

**MERCEDES URANGA**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La incorporación del ultrasonido a la obstetricia, hace aproximadamente cincuenta años, dio origen al diagnóstico prenatal, disciplina que permitió identificar patologías que sólo eran diagnosticadas en el recién nacido y brindó la posibilidad de reconocer al feto como paciente. El concepto del feto como paciente dio origen a una nueva subespecialidad, la Medicina Materno-Fetal. La medicina fetal requiere de una amplia capacitación para la utilización de tecnología médica compleja y exige altos niveles de especialización; es multidisciplinaria e interdisciplinaria, lo cual permite el abordaje desde distintas especialidades. La Unidad de Medicina Fetal comprende toda la actividad relacionada a los programas de tamizaje o *screening*, de diagnóstico ecográfico, procedimientos invasivos y terapia fetal.

## Palabras clave

Aneploidias; preeclampsia; eclampsia; tamizaje.

## Diagnóstico prenatal

El término «diagnóstico prenatal» agrupa todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un «defecto congénito», entendiendo por tal «toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple» (Comités de Trabajo de la OMS).

En el mundo, aproximadamente cada año mueren 300.000 recién nacidos durante las primeras cuatro semanas de vida debido a anomalías congénitas.

Los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que cada año, aproximadamente 300.000 recién nacidos fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida, debido a anomalías congénitas.

En países con una tasa de mortalidad infantil menor al 1/1.000 nacidos vivos, las malformaciones congénitas representan la primera causa de mortalidad. En este sentido, se explica que desde una perspectiva integral de la Salud Pública, la importancia relativa de la morbilidad y mortalidad de recién nacidos vinculada a las anomalías congénitas aumenta en la medida que disminuye la mortalidad infantil.

En el caso de Sudamérica, en la mayoría de los países de la región la tasa de mortalidad infantil está disminuyendo, y es por ello que la importancia relativa de las malformaciones congénitas se está incrementando. Ejemplo de esto es Uruguay, donde son la primera causa de mortalidad infantil (28 % de la mortalidad), y Argentina, donde son la segunda causa y representan un 25 % de la mortalidad infantil total.<sup>(1)</sup>

En Argentina, las anomalías congénitas son actualmente la segunda causa de mortalidad infantil después de las afecciones perinatales. Según

la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) en 1980 explicaban el 11% de la mortalidad infantil y en 2010 pasaron a representar el 25,24% (DEIS, 2011). El incremento de la frecuencia relativa de defunciones infantiles por anomalías congénitas se relaciona con el descenso de otras causas de mortalidad infantil (principalmente por enfermedades perinatales, infecciosas y respiratorias).

El objetivo del diagnóstico prenatal es detectar, con la mayor precocidad posible, un defecto congénito o bien descartar su presencia, utilizando todas las técnicas no invasivas e invasivas que permiten diagnosticar intrauterinamente un defecto congénito.

Las anomalías congénitas pueden ser monogénicas, cromosómicas, multifactoriales y teratogénicas.

Las *anomalías monogénicas* se producen por alteración o mutación de un gen único principal. Las mutaciones ocurren espontáneamente o se heredan de los padres que, a su vez, pueden ser afectados o portadores sanos del gen normal. Ejemplos de enfermedades monogénicas son acondroplasia, neurofibromatosis, fibrosis quística, hemofilia, etc.

Las *enfermedades cromosómicas* se deben a alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas (anomalías cromosómicas numéricas o estructurales).

## **Anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes**

### ***Trisomía 21 (síndrome de Down)***

Es la causa más frecuente de retraso mental, su prevalencia es de aproximadamente 1 en 700 recién nacidos.

El diagnóstico del síndrome de Down es de sospecha clínica, el estudio citogenético confirma el diagnóstico. El riesgo de recurrencia es diferente si se trata de una trisomía 21 libre o de una trisomía por traslocación heredada de alguno de sus progenitores.

Frecuentemente el síndrome de Down se asocia con anomalías cardiológicas y digestivas (atresia duodenal).

### ***Trisomía 18 o síndrome de Edwards***

Es la segunda trisomía autosómica más frecuente, se presenta en 1/6.000 a 1/8.000 recién nacidos. Se caracterizan por tener bajo peso al nacer, hipertensión, orejas de implantación baja, cuello corto, etc.

El 90 % de estos niños fallecen en las primeras semanas.

La mayoría de las trisomías 18 se deben a trisomía libre existiendo un bajo riesgo de recurrencia.

### ***Trisomía 13 o síndrome de Patau***

Se presenta en 1/10.000 a 1/12.000 nacidos vivos. Son frecuentes en este síndrome las anomalías de la línea media; fisura labio-palatina, holoprosencefalia, onfalocelo, polidactilia, defectos renales, etc. Es considerado letal y la mayoría de los casos son debidos a trisomía libre.

### ***Síndrome de Turner o monosomía X***

Su frecuencia es de 1/2.500 recién nacidos mujeres. En la mayoría de los casos el cromosoma faltante es de origen paterno.

Los pacientes con síndrome de Turner suelen asociarse con anomalías renales, cardiológicas, etc.

Las anomalías cromosómicas estructurales se originan por rupturas cromosómicas seguidas de reconstitución implicando la pérdida (deleción)

o ganancia (duplicación) de fragmentos cromosómicos con su contenido genético.

Las *anomalías congénitas de causa multifactorial* son el resultado de interacciones complejas de varios genes y factores ambientales. Ejemplo de estas son labio leporino, defectos cardíacos, defectos del cierre del tubo neural (espinas bífidas, encefalocele, anencefalia, etc.).

Las *teratogénicas* son anomalías que afectan el desarrollo del embrión y/o feto (consumo de alcohol, drogas, tabaco, enfermedades maternas, exposición a medicamentos, químicos, radiaciones, etc.).

Dentro de los agentes teratogénicos destacamos las infecciones congénitas: rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, varicela; la hipertermia puede comportarse como un factor teratogénico.

La diabetes materna puede causar embriopatías que incluyen anomalías de la columna, extremidades, corazón, sistema nervioso central, etc.

La incorporación de técnicas de *screening* aplicadas en el primer trimestre de la gestación permite determinar la probabilidad de riesgo que tiene una paciente de padecer una enfermedad o una anomalía congénita en el feto. El principal objetivo del *screening* prenatal es identificar a través de métodos no invasivos un grupo de gestaciones de alto riesgo.

Los avances en la detección de aneuploidías, malformaciones y la determinación de los riesgos específicos de complicaciones del embarazo a edades gestacionales más tempranas mejoran los resultados perinatales.

De acuerdo al profesor **KIPROS NICOLAIDES** sería importante transformar la atención prenatal y mejorar los resultados si se logra una atención obstétrica en el primer trimestre como se muestra en la pirámide invertida.

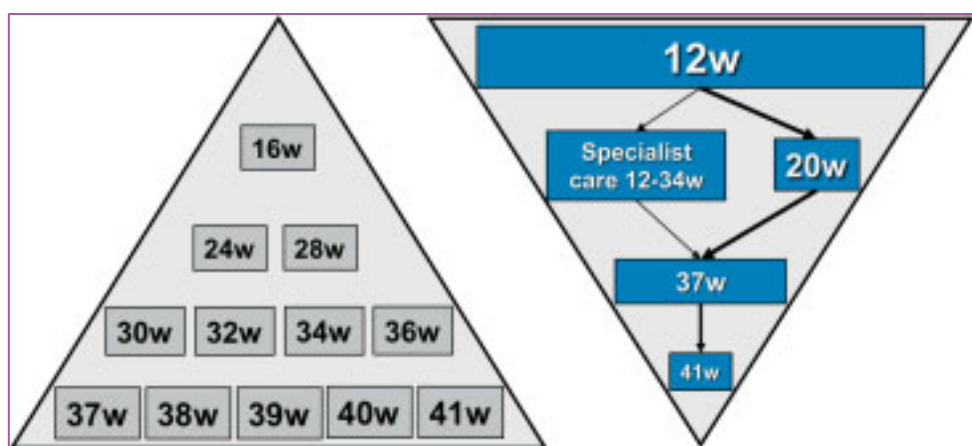
En semana 12 de la gestación se valora el riesgo de probabilidad de alteraciones cromosómicas y de síndromes clínicos (preeclampsia,

embarazo pretérmino, restricción del crecimiento fetal, diabetes, malformaciones, etc.).

El estudio ecográfico en la semana 20 permite valorar la anatomía fetal, el crecimiento y reevaluar nuevamente el riesgo de complicaciones como preeclampsia y parto prematuro.

El hallazgo de una malformación en el estudio ecográfico-morfológico dará lugar a la intervención del equipo multidisciplinario en la unidad de medicina fetal para tomar la conducta más adecuada.

A las 37 semanas la evaluación del bienestar materno-fetal determinará el mejor momento y vía de parto, repitiéndose a las 41 semanas en aquellos casos en que no se hubiera producido el nacimiento.



PIRÁMIDE DE LA ATENCIÓN PRENATAL. FMF, KYROS NICOLAIDES

## Screening del primer trimestre (semana 11 a 13,6)

El estudio ecográfico en el primer trimestre evalúa edad gestacional, biometría y morfología embrionario/fetal, actividad cardíaca, ubicación de la placenta, cantidad de líquido amniótico e identificación de marcadores



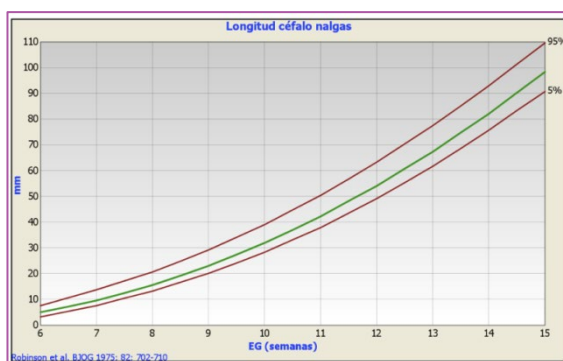
ecográficos y bioquímicos para el *screening* o tamizaje de anomalías cromosómicas.

### **Marcadores ecográficos**

- Ecografía morfológica y detallada del primer trimestre.
- Translucencia nucal (TN): definida como el líquido que se acumula en la nuca fetal (entre los tejidos profundos de la nuca y la piel). Su medición se realiza entre la semana 11 a 13,6 de gestación. Se considera alterada cuando su medición está por encima del percentilo 95. En la actualidad es el marcador más importante para la detección de anomalías cromosómicas.
- Hueso nasal: su ausencia se asocia a un aumento del riesgo de alteraciones cromosómicas (síndrome de Down).
- Regurgitación tricuspídea: la insuficiencia tricuspídea es un hallazgo en el 65 % de los fetos cromosómicamente normales.
- Ductus venoso: una forma de onda doppler anómala (onda a reversa) se asocia con aumento del riesgo de alteraciones cromosómicas y estructurales (cardiológicas, musculoesqueléticas) y síndrome de transfusión feto-fetal en embarazos gemelares monocoriales bi-amnióticos.
- Doppler de arteria uterina: vaso que actualmente se utiliza para la detección del riesgo de preeclampsia en semana 11 a 13,6, utilizando el índice de pulsatilidad. No se han hallado diferencias significativas entre los fetos cromosómicamente normales y anormales.
- Angulo máxilo-facial: el ángulo máxilo facial superior a 85 ° se encuentra aproximadamente en el 65 % de los fetos con trisomía

21 y en un 5 % de los fetos cromosómicamente sanos (GRATACÓS, 2007).

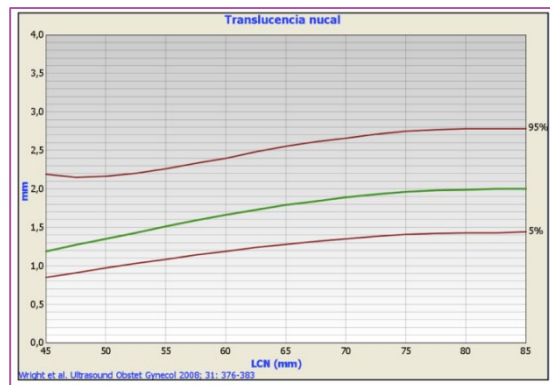
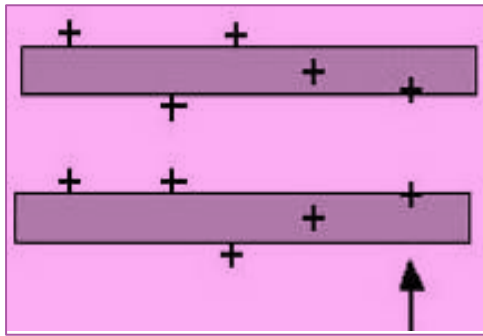
- Translucencia intracraneana: equivale a la medición del cuarto ventrículo del cerebro fetal en el corte medio sagital del rostro. Se utiliza para el diagnóstico de mielomeningocele.
- Triángulo retronasal: la metodología se basa en el corte del triángulo retronasal (RNT), que captura el plano coronal de la cara en el cual el paladar primario y el proceso frontal del maxilar son visualizados simultáneamente. Durante el primer trimestre los fetos normales muestran una brecha característica entre la rama derecha e izquierda del cuerpo del maxilar inferior en este corte, conocida como «*gap* mandibular». La ausencia de este *gap* mandibular o la falta de visualización de la mandíbula en este corte es altamente sugestiva de micrognatia y se debe indicar una evaluación precisa y detallada de la anatomía fetal en estos casos.



LCN ENTRE LAS 11-13 SEMANAS

## Medición de la translucencia nugal (tomado de <https://fetalmedicine.org/>):

- Debe ser medida entre las 11s+0d y 13s+6d semanas.
- La longitud céfalo-nalga (LCN) debe estar entre 45 y 85 mm.
- La magnificación de la imagen debe ser tal que la cabeza y la parte superior del tórax fetal ocupen toda la pantalla.
- Debe obtenerse un corte medio-sagital estricto de la cara. El corte está definido por la presencia de la imagen ecogénica de la punta de la nariz y la imagen rectangular del paladar anteriormente, el diencéfalo translúcido en el medio y la membrana nugal posterior. Pequeñas desviaciones del plano medio exacto pueden impedir la visualización de la punta de la nariz y hacer visible el proceso cigomático, lo cual se asocia a una subestimación del grosor de la translucencia nugal.
- El feto en posición neutra, con la cabeza alineada con la columna. Cuando el cuello fetal está hiperextendido la medición puede estar falsamente aumentada y a la inversa falsamente disminuida cuando el cuello está flexionado.
- Debe distinguirse cuidadosamente la piel fetal del amnios.
- Debe medirse la parte más gruesa de la translucencia.
- La medida debe tomarse con el borde interno de la línea horizontal del *calliper* situada sobre la línea que define el grosor de la translucencia.
- Debe tomarse más de una medición y considerar aquella de mayor grosor que haya cumplido con todos los criterios mencionados.



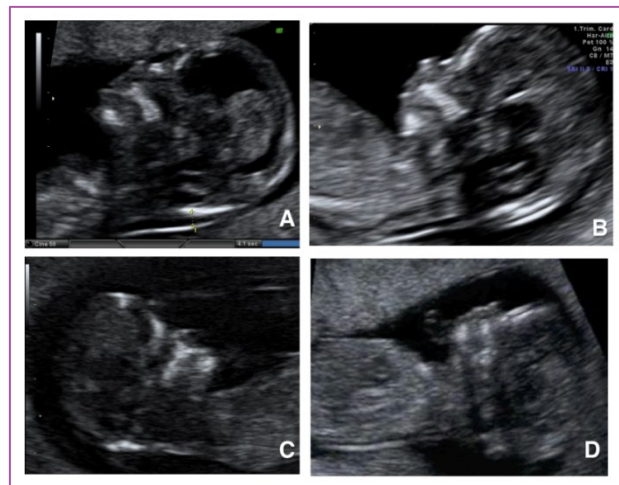
VALORES NORMALES DE TRANSLUCENCIA NUCAL PARA LCN 45-84MM (11,0-13,6 SEMANAS)

## Marcadores adicionales de aneuploidías en el primer trimestre

### Evaluación del hueso nasal

- Se debe buscar que el hueso nasal sea visto separado de la piel.
- La ecogenicidad del hueso nasal debe ser mayor que la de la piel que lo cubre.
- Deben distinguirse tres líneas formando el «signo igual». La línea superior representa la piel y la inferior, más gruesa y más ecogénica, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un punto superior, representa la punta de la nariz.

- Debe insonarse en un plano tal que el transductor esté paralelo al hueso nasal.
- La magnificación debe ser similar que para la evaluación de la translucencia nuchal.
- Cuando no se visualiza el hueso nasal, o es menos ecogénico que la piel suprayacente, se lo clasifica como «hueso nasal ausente».

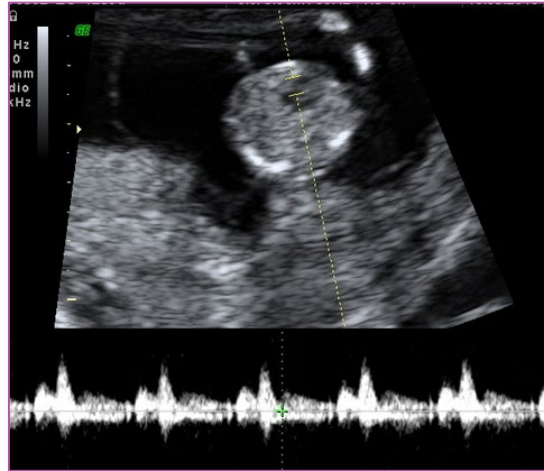


EVALUACIÓN DEL HUESO NASAL EN EL PRIMER TRIMESTRE. A: EVALUACIÓN CORRECTA, HUESO NASAL PRESENTE. B: EVALUACIÓN CORRECTA, HUESO NASAL AUSENTE. C: EVALUACIÓN INCORRECTA: PLANO. D: EVALUACIÓN INCORRECTA, FETO EN HIPEREXTENSIÓN

### Flujo de la válvula tricúspide

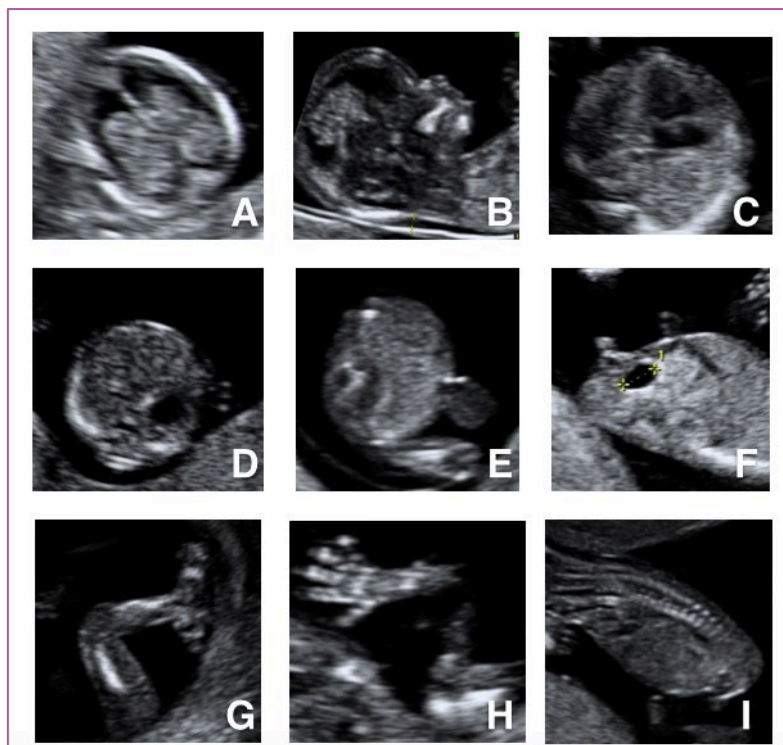
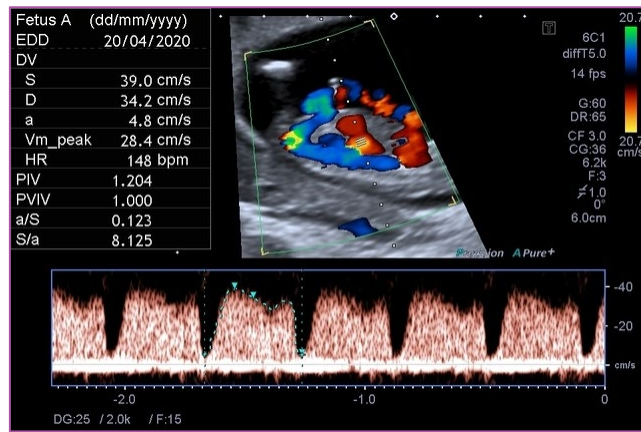
- La magnificación de la imagen debe ser tal que el tórax fetal ocupe la mayor parte de la imagen.
- Corte apical de cuatro cámaras del corazón fetal (Figura B).
- El Doppler pulsado, con un volumen de muestra de 2,0 a 3,0 mm, posicionado a través de la válvula tricúspide de tal forma que el ángulo de dirección de flujo sea menor a 30° con respecto a la dirección del septum interventricular.

- La regurgitación tricuspídea se diagnostica al observar flujo reverso al menos durante la mitad de la sístole con velocidad > 60 cm/s.
- El volumen de muestra debe posicionarse a través de la válvula por lo menos tres veces en un intento de evaluar las tres valvas.



### Flujo del ductus venoso

- Feto inmóvil.
- Magnificación: sólo tórax y abdomen fetal en la pantalla.
- Corte ventral para-sagital derecho del tronco fetal y con Doppler color observar vena umbilical, ductus venoso y corazón fetal.
- El volumen de muestra del Doppler pulsado pequeño (1- 0,5 mm).
- Ángulo de insonación < 30° respecto al eje longitudinal del ductus venoso.
- El filtro con baja frecuencia (50-70 Hz).
- Velocidad de barrido alta (2-3 cm/s).
- Estudio de la onda a: medir IPV.



ANATOMÍA ECOGRÁFICA EN SEMANA 11 13,6 ISUOG. A: CRÁNEO Y CEREBRO. B: PERFIL DE LA CARA. C: CORTE DE CUATRO CÁMARAS CARDÍACAS. D: ESTÓMAGO. E: INSERCIÓN ABDOMINAL DEL CORDÓN UMBILICAL. F: VEJIGA URINARIA. G: EXTREMIDAD INFERIOR CON TRES SEGMENTOS. H: EXTREMIDAD SUPERIOR CON MANO ABIERTA. I: VISTA SAGITAL DE LA COLUMNA VERTEBRAL

## Marcadores bioquímicos

Los marcadores serológicos más utilizados son: subunidad beta de la gonadotropina coriónica ( $\beta$ HCG) y la proteína asociada al embarazo (PAPP-A), entre otros.

La *free*  $\beta$ HCG es un marcador efectivo para el primer y segundo trimestre. Los niveles séricos tienden a ser más altos en pacientes afectados con síndrome de Down. La tasa de detección es del 46 % con una tasa de falsos positivos del 5 %. Su mayor poder discriminativo es en la semana 10

La PAPP-A es una proteína asociada al embarazo, producida por el trofoblasto. Sus niveles están disminuidos en pacientes con síndrome de Down. La tasa de detección es del 50 % con una tasa de falsos positivos del 5 % (mayor poder discriminativo en semana 10).

El test combinado para el tamizaje o *screening* (valoración ecográfica y bioquímica), en el primer trimestre constituye la ventana más importante para estimar el riesgo de anomalías cromosómicas.

### Cálculo para determinar la probabilidad de cromosopatías

Luego de la valoración de los parámetros ecográficos y bioquímicos, los datos son introducidos en programas especializados en el que se consignan las características étnicas, edad, hábitos maternos que relacionados a través de cálculos estadísticos se obtiene el riesgo de alteraciones cromosómicas y de otros síndromes clínicos, cuando se adiciona el factor de crecimiento placentario (PLFG).

Los programas actualmente en uso brindan información, no sólo de probabilidad de alteraciones cromosómicas, sino también de curvas de



crecimiento, valoración de anemia fetal, predicción de preeclampsia, etc. y el programa de la Fetal Medicine Foundation, entre otros.

### Tasa de detección

La tasa de detección de la translucencia nuchal más la edad materna para el síndrome de Down es del 70-80 % con una tasa de falsos positivos del 5 %.

Cuando se adicionan otros marcadores (hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea), la tasa de detección aumenta a más del 90 %, con una tasa de falsos positivos del 2 al 5 %.

Combinadas con marcadores bioquímicos del primer trimestre como PAPP-A y  $\beta$ HCG, la tasa de detección aumenta al 95 % con una tasa de falsos positivos del 5 %.

Método de cribado	TD (%)
Edad materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas	50-70
EM y translucencia nuchal (TN) a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	70-80
EM, TN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	85-90
EM, TN y hueso nasal (HN) a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	90
EM, TN, HN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	95

*hCG gonadotropina coriónica humana, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo*

TABLA 1. RELACIÓN ENTRE CROMOSOMOPATÍAS, MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TN EN EL PRIMER TRIMESTRE (SNIJDERS Y COLS., 1996)

CROMOSOMOPATÍA	PAPP-A	SUBUNIDAD LIBRE $\beta$ HCG	TN
Síndrome de Down	Disminuida	Aumentada	Aumentada
Trisomía 18	Disminuida	Disminuida	Aumentada
Trisomía 13	Disminuida	Disminuida	Aumentada
Síndrome de Turner	Disminuida	Normal	Aumentada
Otras alteraciones de los cromosomas sexuales (47XXX, 47 XXY, 47XYY)	Normal	Normal	Aumentada
Triploidía tipo I	Disminuida	Aumentada	Aumentada
Triploidía tipo II	Disminuida	Disminuida	Aumentada

## Técnicas invasivas

Las principales indicaciones para las técnicas invasivas son edad materna avanzada, antecedentes previos de alteraciones cromosómicas, detección ecográfica de anomalías fetales y riesgo elevado de alteraciones cromosómicas luego del test de *screening* o tamizaje.

### Procedimientos invasivos

**Biopsia de vellosidades coriales (BVC):** es la obtención de una muestra de corion por vía transabdominal para estudio citogenético, bioquímico o molecular. Se realiza a partir de la semana 12 de gestación con un riesgo de pérdida embrionaria del 0,5 al 1 %.



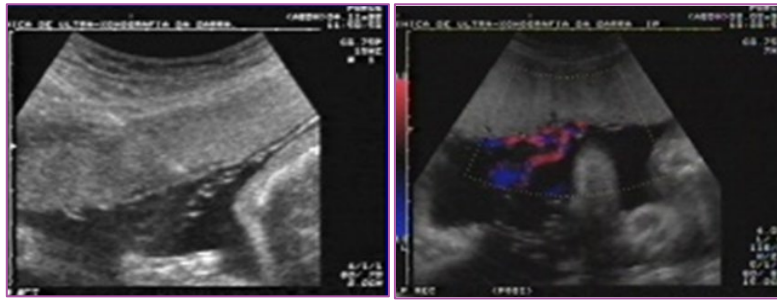
BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

**Amniocentesis (AC):** es la obtención de líquido amniótico por vía transabdominal a partir de la semana 16, para la realización de un estudio citogenético, bioquímico o molecular. El riesgo de pérdida fetal es de alrededor del 0,4 %.



AMNIOCENTESIS

**Cordocentesis:** es la toma de muestra de sangre fetal del cordón umbilical (vena umbilical) luego de la semana 18, para la realización de un estudio citogenético, bioquímico o molecular o bien para el tratamiento de la anemia fetal; transfusión intrauterina (TIU). El riesgo de pérdida fetal es del 1 al 3 %.



### CORDOCENTESIS

La certeza diagnóstica de los métodos invasivos es superior al 98 %.

La paciente debe ser informada y asesorada acerca de los riesgos asociados a las técnicas invasivas.

## Preeclampsia

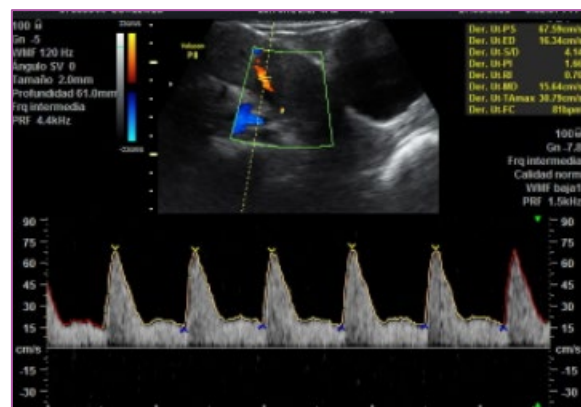
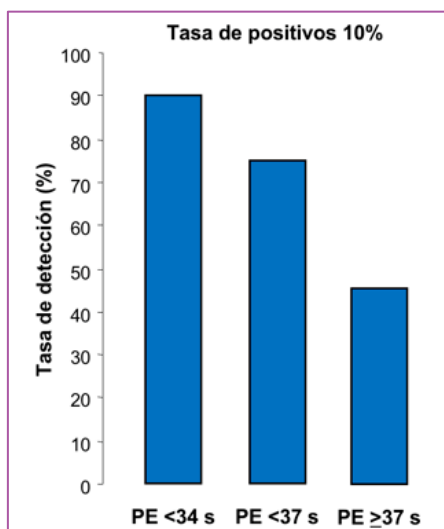
La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal; el grado de alteración de la placentación, la incidencia de efectos adversos fetales y maternos a corto plazo y las consecuencias a largo plazo son inversamente proporcionales a la edad gestacional en el momento de la aparición de la enfermedad. La PE aparece en un 2-5 % de los embarazos. La proporción depende de las características demográficas de la población a estudio. Por ejemplo, en mujeres de raza negra la proporción es 2-3 veces mayor que en las de raza blanca. En un tercio de los casos esta condición conduce al parto antes de las 37 semanas de gestación (PE pretérmino) y en dos tercios el parto se produce a las 37 semanas o posteriormente (PE a término).

Los algoritmos que combinan las características maternas, presión arterial media, Doppler de la arteria uterina y pruebas bioquímicas como la determinación de los niveles de proteína asociada al embarazo (PAAP-A) y el factor del crecimiento placentario (PLFG) entre las 11 y 13,6 semanas

podrían identificar alrededor del 90 %, 80 % y 60 % de los embarazos que posteriormente desarrollarán preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), intermedia (34-37 semanas) y tardía (después de las 37 semanas), para una tasa de falsos positivos del 5 % (AKOLEKAR, 2011).

En el estudio ASPRE, las mujeres fueron examinadas para detectar preeclampsia (PE) a las 11 a 13 semanas mediante el **algoritmo FMF**. En el grupo de alto riesgo (riesgo de > 1 en 100), el uso de aspirina (150 mg/día) desde las 12 hasta las 36 semanas de gestación redujo la incidencia de PE antes de las 34 semanas en > 80 % y la PE antes de las 37 semanas en > 60 %.

Otra de las intervenciones que previene el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo es el suplemento de calcio que posee un efecto protector del riesgo de padecer preeclampsia (RR 0.48 [IC 95 % 0.30-0.69]). El mayor efecto se produce en el subgrupo de mujeres con alto riesgo de hipertensión (RR 0.22 [IC 95% 0.12-0.42]), y en las que tienen una ingesta inicial de calcio baja (RR 0.36 [IC 95% 0.18-0.70]) (HOFMEYR, 2007).



Método de cribado	Tasa de detección		
	PE <34 s	PE <37 s	PE ≥37 s
Factores maternos	58%	50%	38%
Factores maternos más:			
PAM	65%	60%	43%
PAM, IPUT	80%	70%	44%
PAM, PLGF	85%	73%	47%
PAM, IPUT, PLGF	90%	75%	47%

## Tamizaje de ADN libre en sangre materna

El análisis de ADN libre en sangre materna proviene de fragmentos placentarios que se liberan al torrente sanguíneo de la madre a partir de las 9 semanas en adelante hasta el nacimiento. La tasa de detección de 99,9 % de los fetos con trisomía 21 y 98 % de los fetos con trisomías 18 o 13, con una tasa de falsos positivos (FP) de 0,1-0,2 %. Por lo tanto, en embarazos únicos el rendimiento del cribado para estas trisomías es superior, por la mayor tasa de detección y la menor tasa de FP, a cualquiera de los otros métodos que combinan edad, hallazgos ecográficos del primer o segundo trimestre y análisis bioquímico de primer o segundo trimestre. Este método puede utilizarse también para cribar aneuploidías ligadas a los cromosomas sexuales y algunas microdeleciones (síndrome de cri du chat, síndrome de Di George, síndrome de Prader-Willi, síndrome 1p36, síndrome de Angelman).

Method of screening	Proportion of total population	Proportion of all cases of T21
Maternal age	5% / 20%	30% / 50%
Second trimester serum biochemistry	5%	50-70%
Age, NT, FHR, $\beta$ -hCG, PAPP-A (combined)	3-5%	90%
Combined plus additional ultrasound markers	2.5%	95%
Cell free DNA in maternal blood	<0.1%	>99%

FUENTE: FMF (<<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/852?locale=es>>)

## Bibliografía

- AKOLEKAR R, BOWER S, FLACK N, BILARDO CM, NICOLAIDES KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38–45. <<https://doi.org/10.1002/pd.2644>>
- ALFIREVIC Z, GOSDEN C, NEILSON JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(4):1–8.
- ALFIREVIC Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000077. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000077>>
- ASENSIO SH, FIGUEROA LONGO JG, PELGRINA IA. Intrauterine exchange transfusion: a new technique. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;95(8):1129-1133. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(66\)80015-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(66)80015-7)>
- CHEN EZ, CHIU RW, SUN H, ET AL. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021791>>
- CHIU RW, AKOLEKAR R, ZHENG YWL, ET AL. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;342:c7401. <<https://doi.org/10.1136/bmj.c7401>>
- CHIU RW, CHAN KC, GAO Y, ET AL. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal

- plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(51):20458-20463.  
<<https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>>
- CUCKLE HS, MALONE FD, WRIGHT D, ET AL. Contingent screening for Down syndrome- results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2008;28(2):89-94.  
<<https://doi.org/10.1002/pd.1913>>
- DEPARTMENT OF HEALTH, SOCIAL SERVICES AND PUBLIC SAFETY, NORTHERN IRELAND, NATIONAL ASSEMBLY FOR WALES, SCOTTISH EXECUTIVE, DEPARTMENT OF HEALTH. Second report of the UK National Screening Committee. London: DoH; 2000.  
<[www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf](http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf)>
- DIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN DE SALUD (DEIS). Estadísticas Vitales, Información Básica Año 2010. Buenos Aires, 2011. <[www.deis.gov.ar](http://www.deis.gov.ar)>
- DIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN EN SALUD (DEIS). Estadísticas Vitales – Información Básica – Año 2009. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina.
- EHRICH M, DECIU C, ZWIEFELHOFER T, ET AL. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):205.e1-11. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.060>>
- FAN HC, BLUMENFELD YJ, CHITKARA U, ET AL. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(42):266-271. <<https://doi.org/10.1073/pnas.0808319105>>
- FAVRE R, KOHLER M, GASSER B, MULLER F, NISAND I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14(6):402-406.  
<<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.14060402.x>>
- FREDA VJ, ADAMSON KJ. Exchange transfusion in utero. Report of case. *Am J Obstet Gynecol*. 1964;89:817-821.
- GOLBUS MS, HARRISON MR, FILLY RA, ET AL. In utero treatment of urinary tract obstruction. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(4):383-388.  
<[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)32377-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32377-8)>
- GRATACÓS E, GÓEZ R, NICOLAIDES K, ROMERO R, CABERO L. *Medicina Fetal*. Editorial Panamericana; 2009. Capítulo 30; p. 293.
- HARRISON MR, ADZICK NS, BULLARD KM, ET AL. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatric Surg*. 1997;32(11):1637-1642.  
<[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90472-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90472-3)>



- JEPSEN RG, FORBES CA, SOWDEN AJ, LEWIS RA. Increasing informed uptake and non-uptake of screening: evidence from a systematic review. *Health Expectations*. 2001;4(2):116-126. <<https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00143.x>>
- LILEY AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Brit Med J*. 1963;2(5365):1107-1109.
- LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF, ET AL. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-487. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02174-0)>
- MALONE FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):272-276. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.05.002>>
- NICOLAIDES KH, SYNGELAKI A, ASHOOR G, ET AL. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):374.e1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.033>>
- NICOLAIDES KH, SYNGELAKI A, GIL M, ATANASOVA V, MARKOVA D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(6):575-579. <<https://doi.org/10.1002/pd.4103>>
- PALOMAKI GE, STEINORT K, KNIGHT GJ, HADDOW JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol*. 2006;107:367-375. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000195061.48747.f4>>
- REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ARGENTINA (RENAC-Ar). Reporte anual 2012.
- ROBYR R, BENACHI A, DAIKHA-DAHMANE F, MARTINOVICH J, DUMEZ Y, VILLE Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(5):478-482. <<https://doi.org/10.1002/uog.1878>>
- SCHWARCZ R, DUVERGES C, DIAZ AG, FESCINA, RH. *Obstetricia*. Quinta edición. Segunda reimpresión. Editorial El Ateneo; 1995.
- SEPULVEDA W. Megacystis in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):144-149. <<https://doi.org/10.1002/pd.790>>

- SHUE EH, HARRISON M, HIROSE S. Maternal-fetal surgery. History and general considerations. *Clin Perinatol.* 2012;39(2):269-278. <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.04.010>>
- SISTEMA ESTADÍSTICO DE SALUD (SES). Mortalidad Infantil según criterios de reducibilidad. Taller de Expertos, 22 y 23 de septiembre 2011. Serie 3, Número 56. Tercera Revisión, Edición 2012.
- SNIJDERS RJM, NICOLAIDES KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp. 109-113.
- SPENCER K, SPENCER CE, POWER M, DAWSON C, NICOLAIDES KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG.* 2003;110:281-286.
- VAN RAVENSWAAIJ R, TESSELAAR-VAN DER GOOT M, DE WOLF S, VAN LEEUWEN-SPRUIJT M, VISSER GHA, SCHIELEN PCJL. First-trimester serum PAPP-A and f $\beta$ -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):50-57. <<https://doi.org/10.1002/pd.2610>>
- WALD NJ, HUTTLY WJ, HACKSHAW AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet.* 2003;361(9360):835-836. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12680-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12680-3)>
- WALD NJ, RODECK C, HACKSHAW AK, ET AL. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77. <<https://doi.org/10.3310/hta7110>>
- WALD NJ, WATT HC, HACKSHAW AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.* 1999;341:461-467.
- WRIGHT D, BRADBURY I, BENN P, ET AL. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn.* 2004;24(10):762-766. <<https://doi.org/10.1002/pd.974>>

ZIMMERMANN B, HILL M, GEMELOS G, ET AL. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diag.* 2012;32(13):1233-1241. <<https://doi.org/10.1002/pd.3993>>



# Hemorragia post-parto

**JESÚS DANIEL AGUIRRE**

HOSPITAL MATERNO NEONATAL DE CORRIENTES (ARGENTINA)  
CÁTEDRA DE CLÍNICA OBSTÉTRICA I, FACULTAD DE MEDICINA (UNNE)

## Resumen

No existe tratado, congreso, o jornada multidisciplinaria que no hable de las hemorragias en obstetricia. Y de estas, las ocasionadas en el periodo post-parto llevan la supremacía, y no es casualidad, porque si observamos los índices que reflejan mortalidad materna, morbilidad extrema y consecuencias a largo plazo, ese pequeño período de tiempo luego del nacimiento nos quitan años de vida debido al stress que podemos llegar a pasar. Y... algunas veces pensamos que ya nada más podemos decir. De esa manera entramos en una grave falacia. Este capítulo versa sobre lo importante que es pensar en la patología antes que se instaure: lo fundamental que es trabajar en equipo. Y por sobre todas las cosas, nunca alejarse de las prácticas sustentadas en las mejores evidencias científicas.

## Palabras clave

Mortalidad materna; hemorragia post-parto; prevención; MMEG.

## Introducción

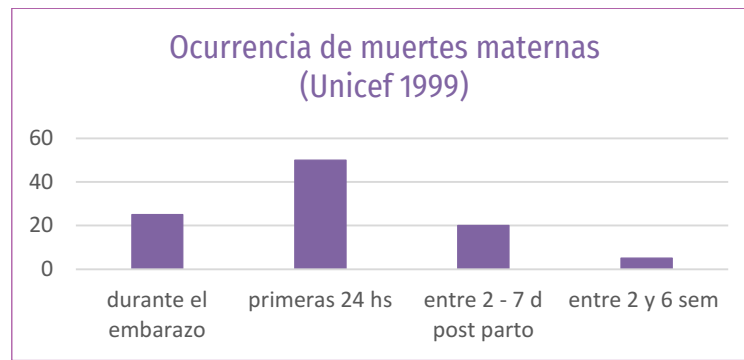
Desde que comenzamos a incursionar en la especialidad de Obstetricia, nos acostumbramos a escuchar la palabra *hemorragia* como uno de los signos más preocupantes. Pronto nos damos cuenta de que dentro de las hemorragias, el momento del post-parto es uno de los períodos más preocupantes y que lleva a largas horas de estrés en nuestro trabajo. Es la idea de este capítulo tener nociones eficientes y criteriosas para la resolución de problemas, bajo la mejor evidencia científica.

## Epidemiología

En el año 2015 hubo en el mundo 303.000 muertes maternas, y un tercio de estas fueron producidas por hemorragias post-parto (HPP). La gran mayoría de estos casos (95 %) ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos. Y aún así, evitando las muertes, las frecuencias de transfusiones, histerectomías y cuidados especiales generan un gasto muy considerable.<sup>(5)</sup>

En el mismo año se han reportado 80.000 muertes maternas debido a la HPP en todo el mundo. Su distribución varía según las regiones, la prevalencia más alta es de 5,1 a 25,17 % en el continente africano, seguido por América del Norte con 4,3 a 13 % y Asia con 1,9 a 8 %. En países como Canadá y Estados Unidos la incidencia ha aumentado en los últimos años del 5,1 al 6,2 % y 2,9 al 3,2 %, respectivamente.

Argentina no escapa de estas cifras muy poco alentadoras. Lastimosamente, existe un sesgo de registro que aún hoy en día cuesta mucho corregir. EDGARDO ÁVALOS y cols. reportaron en un estudio retrospectivo un 14,2 % de omisiones en el registro de las muertes maternas en nuestro país.<sup>(3)</sup>



## Definición

La definición de HPP es muy variada en cuanto al momento de aparición como también el grado de severidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido a la hemorragia post-parto como la pérdida de sangre de más de 500 ml desde el nacimiento hasta las 24 horas.<sup>(2)</sup>

La tercera etapa del parto comprende desde el nacimiento hasta la expulsión de la placenta y ese periodo, junto con el posparto inmediato, son los momentos de mayor riesgo para la hemorragia post-parto.

Esta definición de por sí ya tiene más de sesenta años y surgen nuevas maneras de definir la HPP. En sus últimas ediciones, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) define la hemorragia post-parto como la pérdida de sangre mayor a 500 cm<sup>3</sup> luego de un parto vaginal o mayor de 1.000 cm<sup>3</sup> después de una cesárea y se considera masiva cuando el sangrado es mayor a 1.000 cc en las primeras 24 horas de puerperio.<sup>(7)</sup>

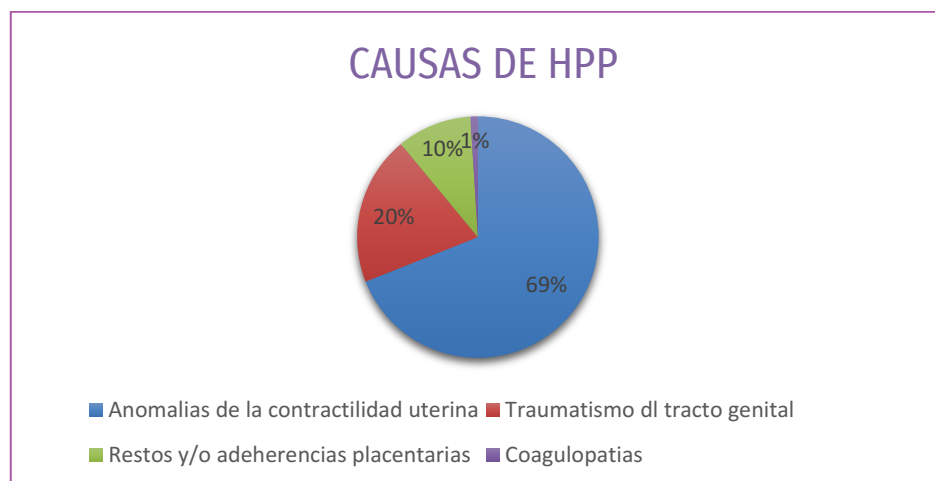
Estas maneras de definir la severidad de la hemorragia post-parto no son pragmáticas ya que es difícil de medir el volumen de sangre perdida, más aún en nuestros medios donde la costumbre de la medición de la pérdida de sangre no está instaurada en los servicios de Obstetricia, ya sean públicos o privados. Por esto se ha propuesto la definición de HPP ante

una evidencia de sangrado post-nacimiento asociado a inestabilidad hemodinámica.

## Causas

Podemos agruparlas en cuatro grupos:

- Trastornos de la contractilidad uterina
- Persistencia de restos y adherencias placentarias
- Traumatismo del tracto genital
- Trastornos de la coagulación<sup>(7)</sup>



A simple vista podemos apreciar la supremacía de la inercia uterina sobre las otras causas. Y es por lo que este capítulo versará más sobre esta causa.

Predictores de pérdidas de sangre por inercia uterina:

- Nuliparidad
- Embarazo múltiple
- Parto instrumentado

- Episiotomía
- Peso al nacer > 4.000 g
- Alumbramiento mayor a 30 minutos

Es muy importante la estimación de riesgo de cada paciente.

Estos son los factores mas importantes, no obstante basar las estrategias en factores de riesgo para identificar las mujeres con alta probabilidad de padecer una hemorragia no disminuye la morbilidad asociada a HPP.

Podemos decir que una buena práctica de prevención comienza en las etapas preconcepcionales con una buena consejería. Ya embarazada la paciente, un control prenatal adecuado nos ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones.

Otro punto a tener en cuenta es el buen criterio de una derivación oportuna a una institución con el nivel de atención adecuado para resolver las patologías que llevan a consecuencias severas.

Sin embargo, dos tercios de los casos de HPP ocurren en mujeres sin factores de riesgo que puedan identificarse.

***Todos los servicios de salud deben poseer las facilidades necesarias para atender las hemorragias de urgencia***



Es necesario que se tenga noción de los siguientes puntos:

- **Capacidad predictiva:** se tiene que conocer los pródromos, parámetros diagnósticos que anteceden a un desenlace grave.
- **Manejo oportuno del tiempo:** en estas patologías es donde mejor se aprecia la frase «el tiempo es oro» o, más bien, «la pérdida de tiempo no tiene valor». Cada minuto que pasa puede marcar una diferencia en el desenlace de los resultados maternos.
- **Manejo interdisciplinario:** instaurada la hemorragia el mensaje mas preponderante es *no trabaje solo*, pida ayuda en forma precoz.

<b>Manifestaciones iniciales y otros signos y síntomas típicos</b>	<b>Signos y síntomas que a veces se presentan</b>	<b>Diagnóstico probable</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragia postparto inmediata</li> <li>▪ Útero blando y no contraído</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Shock</li> </ul>	Útero atónico
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragia postparto inmediata<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placenta íntegra</li> <li>▪ Útero contraído</li> </ul>	Desgarros del cuello uterino, vagina o perineo
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se expulsa la placenta dentro de los 30 minutos después del parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragia postparto<sup>a</sup> inmediata</li> <li>▪ Útero contraído</li> </ul>	Retención de placenta
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falta una porción de la superficie materna de la placenta o hay desgarros de membranas vascularizadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragia postparto<sup>a</sup> inmediata</li> <li>▪ Útero contraído</li> </ul>	Retención de restos placentarios
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se palpa fondo uterino en la palpación abdominal</li> <li>▪ Dolor leve o intenso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inversión uterina visible en la vulva</li> <li>▪ Hemorragia postparto<sup>b</sup> inmediata</li> </ul>	Inversión uterina
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se produce sangrado más de 24 horas después del parto</li> <li>▪ Útero más blando y más grande que lo previsto según el tiempo transcurrido desde el parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sangrado variable (leve o profuso, continuo o irregular) y de mal olor</li> <li>▪ Anemia</li> </ul>	Hemorragia postparto tardía
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragia postparto inmediata (el sangrado es intra-abdominal y/o vaginal)</li> <li>▪ Dolor abdominal severo (puede disminuir después de la rotura)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Shock</li> <li>▪ Abdomen sensible</li> <li>▪ Pulso materno rápido</li> </ul>	Rotura uterina

Y precisamente si de tiempo y oportunidades hablamos, hay conductas que definen el devenir del post-parto. Ese momento oportuno es el tercer periodo del parto. Este se define como el tiempo comprendido entre el corte del cordón umbilical y la expulsión de la placenta.

Las siguientes son las intervenciones efectivas basadas en su solidez en cuanto a evidencia científica.<sup>(32)</sup>

- Administración de drogas uterotónicas
- Tracción controlada del cordón umbilical
- Masaje uterino posterior a la salida de la placenta

Esta dentro de las buenas prácticas clínicas la «ligadura oportuna de cordón». Esta práctica consiste en la demora del pinzamiento del cordón umbilical luego del nacimiento entre uno y tres minutos o cuando el cordón deje de latir.

Hay situaciones en las que no debería realizarse la ligadura oportuna como circular ajustada de cordón, madre Rh negativa y depresión severa del neonato.

## Tratamiento

El tratamiento dependerá de cada patología. En primer lugar, describiremos la más frecuente y una de las más serias.

### Inercia uterina

Podemos dividir el tratamiento en: tratamiento farmacológico, técnicas compresivas intrauterinas y técnicas quirúrgicas.

Hay ciertas medidas iniciales que se adoptan ante la sospecha de una inercia uterina antes de cualquier otra medida. Una de ellas es la compresión manual del fondo uterino y la otra no tan usada es la compresión bimanual del útero, donde una mano comprime y apoya el fondo uterino y la otra en forma de puño comprime por vía vaginal. Esta

última maniobra es también llamada masaje comprensivo uterino bimanual.

### **Tratamiento farmacológico**

Consiste en todos los casos en manejo de útero tónicos. Y los fármacos son los siguientes, según el uso en forma escalonada:

- Oxitocina
- Ergonovina
- Carbetocina
- Misoprostol

Es muy importante tener en cuenta que las drogas útero-constrictoras de uso parenteral deben estar en lugares donde no sean expuestas a la luz o altas temperaturas. No obstante, existen ya en el mercado una carbetocina termoestable que podría ser almacenada fuera de la heladera a temperatura ambiente beneficiando su uso.<sup>(9)</sup>

Es evidente que el uso de la oxitocina como droga de primera elección ya desde el manejo activo del tercer estadio del trabajo de parto. Cada vez es más extensa la literatura referida al tratamiento farmacológico de la HPP, por eso es imperiosa una minuciosa búsqueda de la mejor calidad y evidencia científica.

Ahora bien, ¿es relevante la vía administración de la oxitocina? Las dos vías de uso son la intravenosa y la intramuscular. Y es muy frecuente que las pacientes en el momento del parto tengan un acceso vascular permeable. En nuestra experiencia en un trabajo publicado en la revista *Plos*, describimos un ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Las participantes fueron asignadas para recibir 10 UI de oxitocina por infusión IV o inyección IM y una ampolla de solución salina correspondiente para la otra vía después del parto vaginal. La pérdida de

sangre se midió utilizando un recipiente calibrado durante un mínimo de una hora. También se calculó el índice de Schok (SI), basado en mediciones de signos vitales, y se registraron intervenciones adicionales. Los resultados primarios incluyeron la frecuencia de pérdida de sangre  $\geq 500$  ml y la pérdida de sangre media.

Concluimos en el trabajo que la vía de administración de oxitocina para la prevención de la HPP no tuvo un impacto significativo en la pérdida de sangre medida después del parto vaginal. Sin embargo, se observaron diferencias en el recurso a uterotónicos adicionales, favoreciendo la infusión IV sobre la IM. En entornos donde las líneas IV se colocan de forma rutinaria, la infusión de oxitocina puede ser preferible a la inyección IM.<sup>(24)</sup>

Outcomes	IV infusion group (n = 239)	IM group (n = 241)	Relative Risk / Estimate (95% CI)	p-value
<b>Primary outcomes</b>				
Blood loss $\geq 500$ ml, n (%) <sup>a</sup>	49 (20.6)	57 (23.8)	0.86 (0.62, 1.21)	0.392
Total blood loss, mean $\pm$ SD <sup>a</sup>	364 $\pm$ 323	406 $\pm$ 344	-42.8 ml (-102.8, 17.2)	0.161
<b>PPH rates</b>				
PPH diagnosed, n (%)	48 (20.1)	57 (23.7)	0.85 (0.61, 1.19)	0.344
Time (min.) to diagnosis <sup>b</sup>				
median (IQR)	30.0 (15, 41)	25.0 (15, 30)		0.174
Primary cause due to atony, n (%)	19 (39.6)	25 (43.9)	0.90 (0.57, 1.43)	0.658
Blood loss $\geq 750$ ml, n (%) <sup>a</sup>	21 (8.8)	31 (13.0)	0.68 (0.40, 1.15)	0.146
Blood loss $\geq 1000$ ml, n (%) <sup>a</sup>	14 (5.9)	18 (7.5)	0.78 (0.40, 1.53)	0.472
<b>Additional interventions</b>				
Suturing and/or tear repair, n (%)	92 (38.5)	100 (41.5)	0.93 (0.75, 1.16)	0.502
Manual removal of placenta, n (%)	0 (0)	3 (1.2)	Cannot estimate	0.248
Bimanual compression, n (%)	0 (0)	3 (1.2)	Cannot estimate	0.248
Exploration under anesthesia, n (%)	1 (0.4)	5 (2.1)	0.20 (0.02, 1.71)	0.216
Additional uterotronics, n (%) <sup>c</sup>	13 (5.4)	30 (12.4)	0.44 (0.23, 0.82)	0.007
Oxytocin IV (10–20 IU), n <sup>c</sup>	12	28		
Ergonovine IM (0.2–0.8), n <sup>c</sup>	3	5		
Blood transfusion, n (%)	4 (1.7)	6 (2.5)	0.67 (0.19, 2.35)	0.751
Plasma expanders, n (%)	7 (2.9)	11 (4.6)	0.64 (0.25, 1.63)	0.346
Hysterectomy or other surgery <sup>d</sup> , n (%)	0 (0)	1 (0.4)	Cannot estimate	1.00
<b>Hemoglobin outcomes<sup>e</sup></b>				
Hb post-partum, median (IQR) <sup>b</sup>	10.5 (9.6, 11.2)	10.5 (9.6, 11.2)		0.453
(range)	(5.9–14.7)	(5.5–15.4)		
Hb drop $\geq 2$ g/dL or given blood transfusion, n (%) <sup>a</sup>	79 (33.5)	74 (30.8)	1.09 (0.84, 1.41)	0.537
<sup>a</sup> Analysis of outcomes based on blood loss excludes three women whose measurement of blood was discontinued when transferred to the operating theatre for additional care (1 woman in the IV infusion group received suturing for grade IV tear; in the IM group, 1 woman received suturing for grade III tear and 1 woman was transferred for management of retained placenta). Baseline characteristics for these three women were not different from other cases included in analysis.				
<sup>b</sup> Mann-Whitney U tests were calculated for secondary outcomes that were not normally distributed, including time to PPH diagnosis from delivery of baby and postpartum Hb.				
<sup>c</sup> Administration of both uterotronics listed occurred in two women in the IV infusion group and three in the IM group.				
<sup>d</sup> Other surgery refers to 1 woman in the IM group who received curettage for uterine evacuation due to incomplete placental expulsion.				
<sup>e</sup> N = 236 in the IV infusion group and N = 240 in IM group due to missing postpartum Hb outcomes.				
<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222981.t003">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222981.t003</a>				

TABLA 1. RESULTADOS

En los últimos años se hace hincapié en el uso de la carbetocina y del misoprostol. En una revisión que fue publicada en diciembre del 2018 se hace referencia a un meta-análisis en red de los agentes uterotónicos para la prevención del HPP. Los autores concluyen que en general todos los agentes uterotónicos son efectivos cuando se comparan con placebo o ningún tratamiento. La combinación de ergometrina con oxitocina, carbetocina y misoprostol más oxitocina pueden tener efectos deseables adicionales, en comparación con la oxitocina estándar. Sin embargo, los dos regímenes combinados se asocian con efectos secundarios importantes. La carbetocina puede ser más efectiva que la oxitocina para algunos resultados, sin que aumenten los efectos secundarios (SIC).<sup>(12)</sup>

Con respecto al misoprostol, su uso cada vez se hace más generalizado debido a la eficacia, fácil administración y su condición de termoestable.

También es sabido que la dosificación nace en forma empírica, por lo que algunos tratados versan sobre cuál es la mejor dosis para el uso en la HPP.<sup>(13)</sup>

Y a medida que se investiga, los trabajos refuerzan dosis más importantes. A tal punto que OMS, FIGO y otras instituciones recomiendan 600 µg para prevención y 800 µg para tratamiento de la HPP.<sup>(14, 15)</sup>

No obstante, dentro de sus efectos colaterales está la fiebre transitoria. Este signo a veces preocupa al médico tratante, pero la evidencia demuestra la inocuidad de la hipertermia.<sup>(16)</sup>

Trabajos de WINIKOF y JUROCHER describieron la posible relación genética para producir más hipertermia. JILL DUROCHER estudió poblaciones de Ecuador, observando mayor promedio de hipertermia post-tratamiento con misoprostol.

Posteriormente, expusimos nuestra experiencia personal en conjunto con Gynuity Health Project y el Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP) en nombre de la OMS, y la Universidad de Liverpool (Reino Unido).

En nuestro trabajo hemos asociado las curvas de hipertermia de la población estudiada de Ecuador comparada con la nuestra (Hospital Materno Neonatal de Corrientes, Argentina), habiendo una leve diferencia de temperatura promedio y similar momento de aparición y de remisión.

Se concluyó que:

- Los efectos secundarios conocidos del misoprostol son autolimitados y aceptables para las mujeres.
- Los resultados ofrecen nuevos conocimientos sobre las tasas variables de fiebre entre estudios.
- Si no se monitorea continuamente 1-2 horas después del tratamiento cuando la temperatura máxima ocurre, es probable que la fiebre pase desapercibida o no se informe.
- La genética juega un papel importante. Hallazgos principales: se encontró que tres genes están asociados con la fiebre inducida por misoprostol (pero merece más estudios).
- Las curvas de temperatura posteriores al misoprostol deben ser conocidas y así entender que no tienen consecuencias graves y ayuda a diferenciar si es a causa de la droga o se debe a otra razón.<sup>(17)</sup>

**GALLOS** y cols., en un metaanálisis publicado en 2018, en la biblioteca Cochrane, hacen un extenso estudio comparativo de todos los uterotónicos, en el que los resultados más importantes se expresan en las siguientes figuras:<sup>(12)</sup>

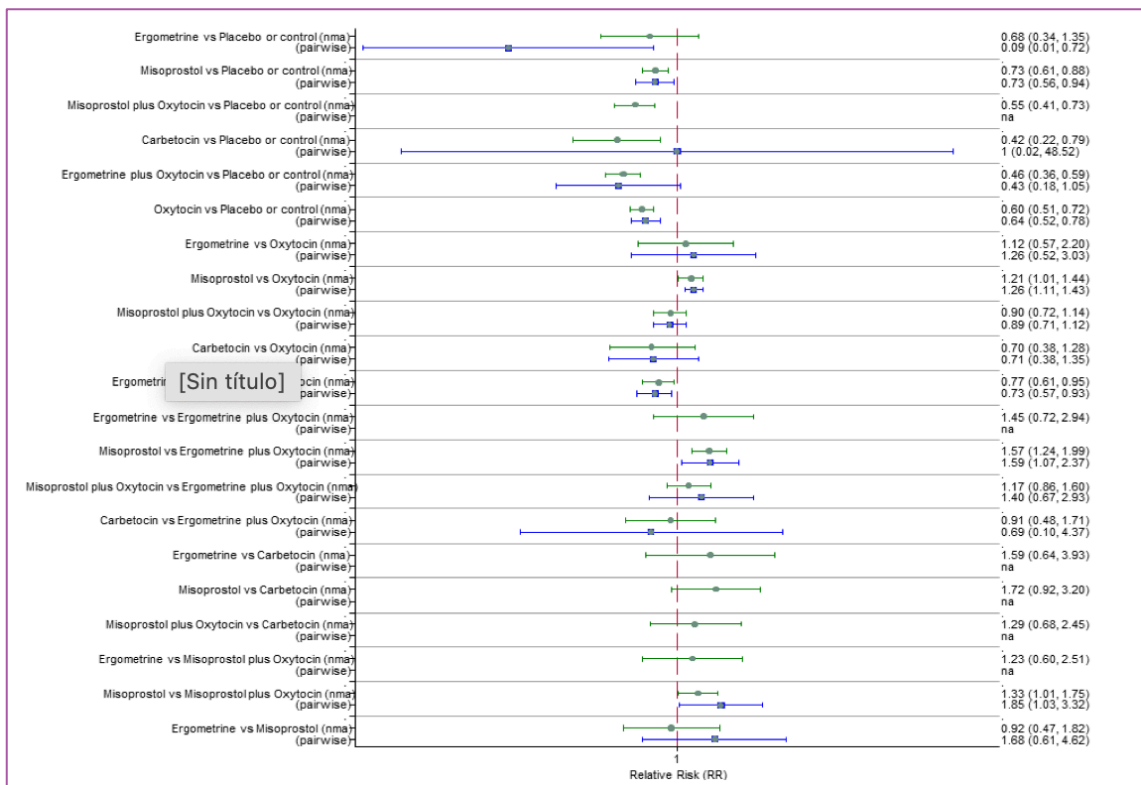


FIGURA 1. FOREST PLOT CON COCIENTES DE RIESGOS RELATIVOS E IC DEL 95 % DE ANÁLISIS POR PARES, INDIRECTOS Y DE RED (QUE COMBINAN DIRECTO E INDIRECTO) PARA LA PREVENCIÓN DE HPP  $\geq$  1000 ML

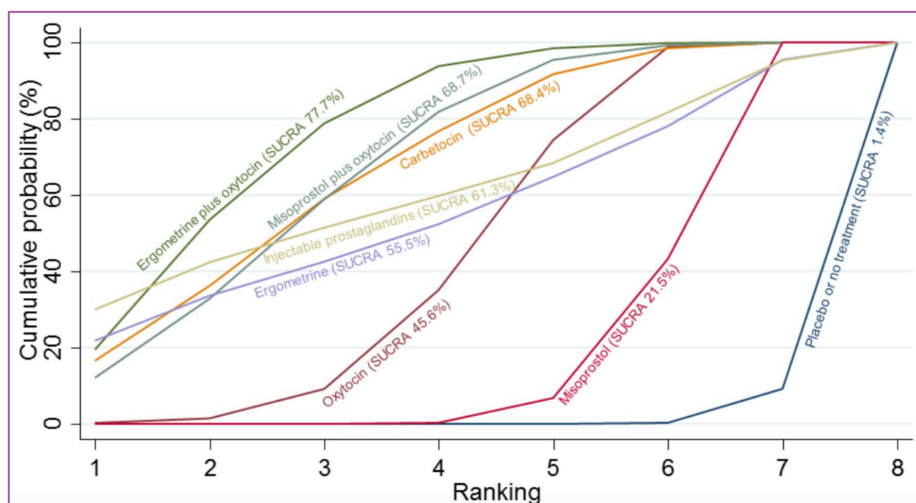


FIGURA 2. RANKINGS ACUMULATIVOS QUE COMPARAN CADA UNO DE LOS AGENTES UTEROTÓNICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA HPP  $\geq$  1000 ML

La clasificación de la FIGURA 2 indica la probabilidad acumulada de ser el mejor agente, el segundo mejor, el tercero mejor, etc. El eje x muestra la



clasificación relativa mientras que el eje y la probabilidad acumulada de cada clasificación. Estimamos la superficie debajo de esta línea de clasificación acumulativa (SUCRA); cuanto mayor sea el SUCRA, mayor será su rango entre todos los agentes disponibles.

Los autores concluyen con los siguientes comentarios:

La recomendación actual de la OMS sobre la elección de uterotónicos para prevenir la hemorragia posparto (HPP) es 10 UI de oxitocina intramuscular o intravenosa (2012).

Se encontró que la oxitocina tiene efectos deseables sustanciales en comparación con placebo o ningún tratamiento y efectos secundarios triviales.

Se espera que el balance de efectos favorezca a la oxitocina. Sin embargo, la oxitocina debe mantenerse refrigerada (entre 2 y 8 °C) para mantener su potencia. La oxitocina pierde potencia si se almacena a temperatura ambiente durante demasiado tiempo a temperaturas más altas, un serio problema en países de bajos recursos (HOGERZEIL, 1993; OMS, 1993).

La combinación de ergometrina más oxitocina, la combinación de misoprostol más oxitocina y la carbetocina tienen efectos deseables adicionales en comparación con la oxitocina, mientras que el misoprostol, las prostaglandinas inyectables y la ergometrina no tienen beneficios adicionales en comparación con la oxitocina.

Sin embargo, estos agentes uterotónicos, excepto la carbetocina, tienen efectos indeseables sustanciales, ya que aumentan la probabilidad de efectos secundarios en comparación con la oxitocina.

Si bien la combinación de ergometrina más oxitocina puede ser más eficaz que la oxitocina sola para algunos resultados deseables, esta

combinación también aumenta los efectos secundarios. En particular, se debe tener precaución al usar derivados del cornezuelo del centeno para la prevención de la HPP, ya que estos medicamentos tienen contraindicaciones claras en mujeres con trastornos hipertensivos o cardiovasculares subyacentes. Por lo tanto, probablemente sea más seguro evitar el uso de derivados del cornezuelo del centeno que contengan uterotónicos en poblaciones no seleccionadas.

La combinación de misoprostol más oxitocina puede ser más eficaz que la oxitocina sola; esta combinación también aumenta los efectos secundarios importantes para la mujer.

Hay pruebas de que la carbetocina puede ser más eficaz que la oxitocina para algunos resultados deseables, pero con un perfil de efectos secundarios comparable al de la oxitocina. Si bien este balance riesgo-beneficio parece favorecer a la carbetocina, la carbetocina es más costosa y actualmente no está ampliamente disponible. Ahora también está disponible una carbetocina estable a temperatura ambiente, lo que podría convertirla en una opción atractiva.

Y por último y no menos importante, los tomadores de decisiones tendrían que equilibrar los efectos deseables e indeseables de la variedad de uterotónicos efectivos presentados, con sus recursos disponibles y otras cuestiones contextuales. Una evaluación económica es necesaria para evaluar las consecuencias de varios agentes uterotónicos únicos o combinados en comparación con su estándar actual.

El estudio CHAMPION de la OMS presentado en el *New England Journal of Medicine*, en el año 2018, es un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego que comparó el uso de la carbetocina termoestable y la oxitocina para la prevención de la HPP vaginal.

Se reclutaron 29.645 mujeres en diez países.

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes.**<sup>a</sup>

Outcome	Carbetocin (N=14,771)	Oxytocin (N=14,768)	Relative Risk (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
	<i>number (percent)</i>			<i>percentage points</i>
<b>Primary outcomes in the modified intention-to-treat population</b>				
Blood loss $\geq$ 500 ml or use of additional uterotonic agents <sup>†</sup>	2135 (14.5)	2122 (14.4)	1.01 (0.95 to 1.06)	0.09 (-0.68 to 0.87)
Blood loss $\geq$ 1000 ml <sup>‡</sup>	223 (1.51)	214 (1.45)	1.04 (0.87 to 1.25)	0.06 (-0.21 to 0.33)
<b>Primary outcomes in the per-protocol population</b>				
No. of women	14,667	14,690		
Blood loss $\geq$ 500 ml or use of additional uterotonic agents <sup>†</sup>	2107 (14.4)	2098 (14.3)	1.01 (0.96 to 1.06)	0.12 (-0.66 to 0.90)
Blood loss $\geq$ 1000 ml <sup>‡</sup>	222 (1.5)	212 (1.4)	1.05 (0.88 to 1.27)	0.08 (-0.20 to 0.35)
<b>Maternal secondary outcomes in the modified intention-to-treat population</b>				
Blood loss $\geq$ 500 ml <sup>§</sup>	1327 (9.0)	1343 (9.1)	0.99 (0.92 to 1.06)	—
Use of additional uterotonic agents until 2 hr <sup>¶</sup>	1339 (9.1)	1304 (8.8)	1.03 (0.96 to 1.10)	—
Use of additional uterotonic agents <sup>  </sup>	1533 (10.4)	1528 (10.4)	1.00 (0.94 to 1.07)	—
Blood transfusion	229 (1.6)	198 (1.3)	1.16 (0.96 to 1.4)	—
Manual removal of placenta	79 (0.5)	95 (0.6)	0.83 (0.62 to 1.12)	—
Additional surgical procedures <sup>**</sup>	159 (1.1)	138 (0.9)	1.15 (0.92 to 1.44)	—
Maternal death	4 (<0.1)	2 (<0.1)	2.00 (0.37 to 10.92)	—
Maternal death or severe complication <sup>††</sup>	26 (0.2)	23 (0.2)	1.13 (0.65 to 1.98)	—
<b>Newborn secondary outcomes in the modified intention-to-treat population</b>				
No. of live births	14,581	14,584		
Newborn death <sup>‡‡</sup>	49 (0.3)	47 (0.3)	1.04 (0.7 to 1.55)	—
Apgar score <7 at 5 min	218 (1.5)	229 (1.6)	0.95 (0.79 to 1.14)	—
Newborn resuscitation	812 (5.6)	812 (5.6)	1.00 (0.91 to 1.10)	—
Mechanical ventilation	172 (1.2)	164 (1.1)	1.05 (0.85 to 1.30)	—

<sup>a</sup> The modified intention-to-treat population included all the participants who underwent randomization except those who withdrew consent, those whose consent form was missing from the source documents, and those who underwent cesarean section. The per-protocol population included all the participants who received the assigned treatment within 3 minutes after delivery. Analyses were based on available outcome data. Missing values were not included in the calculations, and the denominator excludes missing values. The relative risks are for the comparison of heat-stable carbetocin with oxytocin. Confidence intervals were not adjusted for multiple comparisons. All the P values that were adjusted for multiple comparisons for the secondary outcomes, with the use of the false-discovery-rate approach, were greater than 0.90.

<sup>†</sup> This outcome was defined as blood loss of at least 500 ml or the use of additional uterotonic agents at 1 hour and up to 2 hours in women who continued to bleed after 1 hour. In the modified intention-to-treat population, data were missing for 32 women (16 in each group). P=0.81 for superiority in the modified intention-to-treat population. In the per-protocol population, data were missing for 14 women (9 in the carbetocin group and 5 in the oxytocin group). P=0.76 for superiority in the per-protocol population.

<sup>‡</sup> This outcome was defined as blood loss of at least 1000 ml at 1 hour and up to 2 hours for women who continue to bleed after 1 hour. In the modified intention-to-treat population, data were missing for 69 women (34 in the carbetocin group and 35 in the oxytocin group). In the per-protocol population, data were missing for 29 women (16 in the carbetocin group and 13 in the oxytocin group).

<sup>§</sup> Data were missing for 69 women (34 in the carbetocin group and 35 in the oxytocin group).

<sup>¶</sup> This outcome was defined as the use of additional uterotonic agents at 1 hour and up to 2 hours for women who continued to bleed after 1 hour. Data were missing for one woman in the carbetocin group.

<sup>||</sup> This outcome was defined as the use of additional uterotonic agents until discharge. Data were missing for one woman in the carbetocin group.

<sup>\*\*</sup> Additional surgical procedures were defined as suturing of cervix or high vaginal tear, exploration of the uterine cavity while the woman was under general anesthesia, uterine or hypogastric ligation, uterine compression suture, or hysterectomy.

<sup>††</sup> Maternal severe complication was defined as admission to the intensive care unit, hysterectomy, blood loss of at least 2 liters, or uterine inversion. Data were missing for 69 women (34 in the carbetocin group and 35 in the oxytocin group).

<sup>‡‡</sup> Newborn death was assessed until discharge among babies born alive.

FIGURA 3. RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

En conclusión, se mostró la no inferioridad de la carbetocina termoestable, en comparación con la oxitocina, para el resultado primario de pérdida de sangre de al menos 500 ml o el uso de agentes uterotónicos adicionales. No se demostró no inferioridad para el resultado primario de pérdida de sangre de al menos 1.000 ml; sin embargo, el ensayo no tuvo suficiente poder estadístico para este resultado. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en otras medidas de sangrado o en efectos adversos. Estos datos informan sobre el cuidado de las mujeres en

partes del mundo donde la falta de estabilidad térmica es una barrera para la prevención efectiva de la hemorragia posparto (SIC).

## **Técnicas compresivas intrauterinas**

### ***Taponamiento con gasas***

Este es el mejor ejemplo de lo que no se debe hacer ante una HPP. Es una técnica antigua practicada en muchos servicios sin la menor evidencia científica suficiente. Además de ser una técnica difícil en la que se necesita rapidez, lo único que conlleva es perder el tiempo, además de aumentar las lesiones en el útero y las infecciones. Por lo tanto la compresión con gasas está desaconsejada puesto que hay otras técnicas más eficaces.<sup>(7)</sup>

### ***Taponamiento con balones***

Son varios los catéteres que se aconsejan hoy en la actualidad; los más utilizados son: el catéter de Foley, el balón de Bakri, el catéter esofágico de Senstaken Blakemore, el balón urológico de Rusch, y el uso del condón con sonda vesical.

El mecanismo de acción es la detención del sangrado por compresión interna. Se instila entre 150 y 500 ml dependiendo del balón. Según algunos autores la tasa de efectividad es de 75 a 85 %.

No obstante, se debe utilizar como una intervención de prueba que defina la realización de una laparotomía o no, ya que al menos sirve para demorar una hemorragia importante ante una inminente laparotomía exploradora (no usarlo por más de 24 horas). Por ser un tratamiento invasivo se aconseja el uso de antibióticos.<sup>(7)</sup>



Sin embargo, la superioridad del uso de los balones sobre el tapón con gasa no significa que tenga una gran fuerza científica para su recomendación. Parecería ser que la imposición de estos métodos fue más acelerada que su soporte en la evidencia científica.

Valga como ejemplo que luego de una publicación de **BURKER**, con respecto a un estudio piloto donde hablaba de resultados prometedores con la colocación de balón,<sup>(19)</sup> una publicación de **HOLLY ANGER** y cols. donde destaca las dificultades del uso del condón como balón intrauterino en su trabajo presentado en el 2019 en el *BJOG*. El estudio consistía en evaluar la efectividad de la introducción del taponamiento con balón uterino (UBT) con condón y catéter para el tratamiento de la HPP en entornos de bajos y medios ingresos. El estudio se llevó a cabo en Uganda, Egipto y Senegal. Fue un ensayo aleatorio por grupos escalonados, dando resultados sorprendentes.

Los autores concluyen que la introducción de UBT con condón y catéter en estos entornos no mejoró los resultados maternos y se asoció con un aumento en la incidencia combinada de cirugía relacionada con HPP y muerte materna. La falta de beneficio demostrado de la introducción de

UBT con respecto a los resultados graves justifica la reflexión sobre su papel (SIC).<sup>(20)</sup>

A pesar de haber habido una instrucción previa sobre cómo utilizar el catéter con el condón, se evidenció una demora en la colocación de este y un elevado número de fracaso por expulsión del condón insuflado.

**Step-by-step instructions**

**INFORMATION FOR HEALTHCARE WORKERS AND UBT REMOVAL INSTRUCTIONS**

**NOTE FOR HEALTHCARE WORKERS:**  
This patient has a uterine balloon placed within the uterine cavity for postpartum hemorrhage to help stop the bleeding. The uterine balloon is composed of a condom tied to a Foley catheter. The balloon has been placed inside the uterus and filled with clean water.



**UBT REMOVAL INSTRUCTIONS**  
If the bleeding has stopped, the balloon may be left in place 6-24 hours. Time of UBT insertion is noted on the opposite side of this sheet.

**STEP 1:** Remove half of the fluid with a syringe from the main port of the Foley

- Observe the woman for 1 hour
- If bleeding continues, re-inflate and consider transfer to operating theatre or another facility

**STEP 2:** If no further bleeding after 1 hour, remove the remaining fluid

- Ensure all fluid is removed - refer to amount noted on opposite side of this sheet

**STEP 3:** Remove the Foley and condom from the patient's uterus and vagina

**DO NOT CUT FOLEY CATHETER WHEN REMOVING THE UBT**

**INSTRUCTIONS FOR UBT ASSEMBLY AND INSERTION**

**ASSEMBLING THE UBT**

**STEP 1:** Verify all components of the kit are present

**STEP 2:** Attach the condom with 2 cotton strings below the balloon of the Foley catheter

**STEP 3:** Fill the syringe with clean water, attach to the end of the Foley

**INSERTING THE UBT**

**STEP 1:** Prepare the woman

- Call for help
- Explain to woman that she is bleeding heavily and a balloon must be placed to control bleeding

**STEP 2:** Insert the UBT

- Place two fingers inside cervix
- Slide catheter over fingers
- Advance catheter into the uterus



**STEP 3:** Inflate the UBT

- Inflate the balloon with syringe
- Plug or clamp end of Foley and refill syringe
- Inflate the balloon until bleeding stops



**STEP 4:** Stabilize and monitor the woman

- Give broad spectrum antibiotics
- Monitor vital signs and bleeding every 15 minutes for first hour
- Document below:

Fluid put into catheter: \_\_\_\_\_ mL  
Time UBT inserted: \_\_\_\_: \_\_\_\_

FIGURA 4. FOLLETO INFORMATIVO SOBRE CÓMO INSERTAR EL CATÉTER CON EL CONDÓN

Sin embargo, en una nota publicada por SEMENAS en la misma revista, desglosa con detalles la publicación recién mencionada, refiriendo que el artículo de ANGER, mostró para sorpresa de todos, un empeoramiento de los resultados de la HPP con el uso del condón en los centros de salud.<sup>(35)</sup> La tasa de cirugía y muerte relacionada con la HPP casi se duplicó con la introducción del dispositivo. Esto es motivo de preocupación para aquellos

que ya están implementando esta técnica basada en estudios de cohorte.<sup>(36)</sup> La primera pregunta es si el taponamiento con balón es efectivo para detener el sangrado. Los estudios de **ANGER** y **DUMONT** usaron un condón lleno de solución salina atado a un catéter de Foley. Esto es de bajo costo, pero puede producir presiones intrauterinas inadecuadas.<sup>(21)</sup> Por lo tanto, la cuestión de la eficacia queda pendiente: ¿el problema es el entorno, el dispositivo o la técnica en sí?

Pero el análisis de las muertes maternas muestra que las muertes por HPP rara vez se deben a una simple atonía. Aunque un útero atónico después de un parto vaginal sin complicaciones suele responder bien a los úterotónicos, la HPP secundaria a problemas de la placenta (abrupto, acretismo, o placenta previa) o las cirugías complejas y requiere instalaciones quirúrgicas con buenos recursos como cirujanos capacitados y sangre segura.<sup>(38)</sup> El uso del taponamiento con condón, aunque funcione bien, no es ni puede ser la única respuesta.

Los autores sugieren que los peores resultados se debieron a «cambios temporales». No sorprende que la implementación del condón haya más que duplicado la tasa de intervenciones quirúrgicas (de 11 a 26), probablemente debido a la sensibilización y capacitación que se produjo en el lanzamiento del estudio. Sin embargo, la cirugía en mujeres shockeadas e hipovolémicas es extremadamente riesgosa en quirófanos con poco personal y acceso limitado a la sangre. Sin suministros de sangre en forma regular, sin personal adecuado y quirófano inadecuado el aumento de la cirugía pudo haber matado más de lo que pudo haber salvado.

Este estudio enfatiza cómo la muerte por HPP en el entorno de bajos ingresos es un problema de atención médica. Cualquier solución necesita abordar múltiples problemas simultáneamente. La dotación de personal,

los criterios de derivación, la infraestructura hospitalaria, los productos descartables, los dispositivos médicos, la capacitación y soporte formativo deben mejorar si se quiere reducir la mortalidad materna.<sup>(33)</sup>

### **Procedimientos quirúrgicos**

Unas pocas palabras con respecto a estos procedimientos. Los dividimos en *técnicas conservadoras*:

- Suturas compresivas
- Ligaduras vasculares

Y *técnicas no conservadoras*:

- Histerectomía total o subtotal.

Para la elección de este procedimiento hay que tener algunas consideraciones muy importantes: causa de la hemorragia, expertise del equipo tratante, nivel de complejidad de la institución, antecedentes reproductivos de la paciente. Y por sobre todo un gran criterio del manejo del tiempo y la oportunidad, ya que cualquier demora en la toma de decisiones es crucial y puede depender de ello la vida de la paciente.

Una de las más usadas es la sutura de B-Lynch.



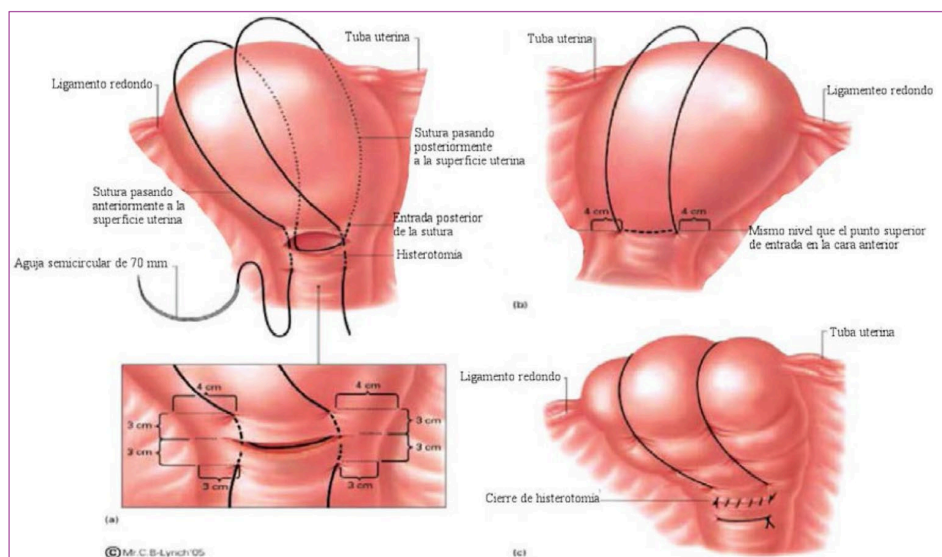


FIGURA 5. TÉCNICA QUIRÚRGICA SUTURA DE B-LYNCH. A: VISIÓN ANTERIOR DEL ÚTERO MOSTRANDO LOS PUNTOS DE REFERENCIA PARA LA INSERCIÓN DE LA SUTURA. B: VISIÓN POSTERIOR DEL ÚTERO MOSTRANDO EL PUNTO DE ENTRADA DE LAS SUTURAS EN LA ZONA POSTERIOR. C: VISIÓN DEL ÚTERO AL FINAL DEL PROCEDIMIENTO

DIFUSIÓN AUTORIZADA POR C. B-LYNCH<sup>(22)</sup>

### Ligaduras vasculares

Se dividen en dos tipos de técnicas: una es la *ligadura sucesiva de los vasos uterinos* y la otra es la *ligadura de las arterias hipogástricas*. En la primera se realizan como pasos la ligadura unilateral de una arteria uterina posteriormente la contralateral, y como tercer paso ligadura de la uterina por debajo de la primera ligadura; cuarto paso: ligadura contralateral y tercero y quinto ligadura de las arterias ováricas.

La ligadura de las arterias hipogástricas es más dificultosa y demora más. Es importante remarcar que estas técnicas juegan a contrarreloj, el tiempo es un lujo invaluable y los resultados a largo plazo, en cuanto a salud reproductiva; hoy en día hay mucha tela para cortar para evaluar una recomendación definitiva.

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá presentó una completa guía de recomendaciones para la prevención de la HPP basándose en niveles de evidencia y grados de recomendación; he aquí las conclusiones:

El manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto reduce el riesgo de HPP y debe ofrecerse y recomendarse a todas las mujeres (IA).

La oxitocina (10 UI), administrada por vía intramuscular, es el medicamento y la ruta preferidos para la prevención de la HPP en partos vaginales de bajo riesgo. Los proveedores de atención deben administrar este medicamento después del parto del hombro anterior (IA).

La infusión intravenosa de oxitocina (20 a 40 UI en 1000 mL, 150 mL por hora) es una alternativa aceptable para la prevención de HPP (IB).

Se puede usar un bolo intravenoso de oxitocina, de 5 a 10 UI (administrado durante 1 a 2 minutos), para la prevención de la HPP después del parto vaginal, pero no se recomienda en este momento con una cesárea electiva (II-B).

La ergonovina se puede utilizar para la prevención de la HPP, pero puede considerarse una segunda opción frente a la oxitocina debido al mayor riesgo de efectos adversos maternos y de la necesidad de extraer manualmente la placenta retenida. Ergonovina está contraindicada en pacientes con hipertensión (IA).

La carbetocina, 100 µg administrados en bolo intravenoso durante 1 minuto, debe usarse en lugar de la infusión continua de oxitocina en la cesárea electiva para la prevención de la HPP y para disminuir la necesidad de uterotónicos terapéuticos (BI).

Para mujeres con parto vaginal con un factor de riesgo de HPP, la carbetocina 100 µg IM disminuye la necesidad de masaje uterino para prevenir la HPP en comparación con la infusión continua de oxitocina (IB).

La ergonovina, 0,2 mg IM, y el misoprostol, 600 a 800 µg administrados por vía oral, sublingual o rectal, se pueden ofrecer como alternativas en los partos vaginales cuando no se dispone de oxitocina (II-1B).

Siempre que sea posible, se prefiere retrasar el pinzamiento del cordón por lo menos 60 segundos a pinzar antes en los recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación), ya que hay menos hemorragia intraventricular y menos necesidad de transfusión en aquellos con pinzamiento tardío (IA).

Para los recién nacidos a término, el posible aumento del riesgo de ictericia neonatal que requiere fototerapia debe sopesarse frente al beneficio fisiológico de mayores niveles de hemoglobina y hierro hasta los 6 meses de edad conferidos por el pinzamiento tardío del cordón (CI).

No hay evidencia de que en un parto sin complicaciones y sin sangrado, las intervenciones para acelerar la expulsión de la placenta antes de los 30 a 45 minutos tradicionales reduzcan el riesgo de HPP (II-2C).

El drenaje del cordón placentario no se puede recomendar como práctica de rutina, ya que la evidencia de una reducción en la duración de la tercera etapa del trabajo de parto se limita a las mujeres que no recibieron oxitocina como parte del manejo de la tercera etapa. No hay evidencia de que esta intervención prevenga la HPP (II-1C).

La inyección intraumbilical de cordón de misoprostol (800 µg) u oxitocina (10 a 30 UI) se puede considerar como una intervención alternativa antes de la extracción manual de la placenta (II-2C).

## Tratamiento de la HPP

Para la estimación de la pérdida de sangre, los médicos deben utilizar marcadores clínicos (signos y síntomas) en lugar de una estimación visual (III-B).

El manejo de la HPP en curso requiere un enfoque multidisciplinario que implica el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y, al mismo tiempo, la identificación y el tratamiento de la causa de la pérdida de sangre (III-C).

Todas las unidades obstétricas deben tener una bandeja de equipo de emergencia para HPP revisada regularmente y que contenga el equipo apropiado (II-2B).

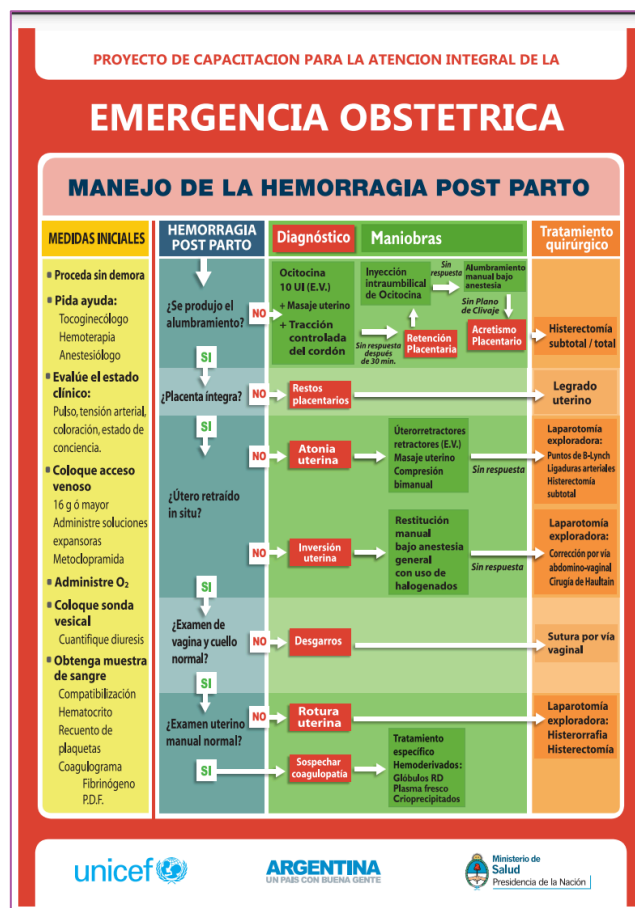
Se ha recopilado evidencia del beneficio del factor VII activado recombinante de muy pocos casos de HPP masiva. Por lo tanto, este agente no puede recomendarse como parte de la práctica habitual (II-3L).

El taponamiento uterino puede ser una intervención eficiente y eficaz para controlar temporalmente la HPP activa por atonía uterina que no ha respondido al tratamiento médico (III-L).

Se deben utilizar técnicas quirúrgicas como la ligadura de la arteria ilíaca interna, las suturas de compresión y la histerectomía para el tratamiento de la HPP intratable que no responde al tratamiento médico (III-B).

Las recomendaciones se cuantificaron utilizando las pautas de evaluación de evidencia desarrolladas por el Grupo de Trabajo Canadiense sobre Atención Médica Preventiva.

Una muy buena idea en Argentina fue la difusión en todas las maternidades, tanto públicas como privadas, de afiches donde se detalla paso a paso el manejo práctico de la HPP.



Para finalizar... Terminemos por donde empezamos:

«El límite de 500 ml, tal como define la OMS, se debe considerar como un indicador de alerta; el punto para intervenir se alcanza cuando las funciones vitales de la mujer se deterioran. En mujeres saludables, esto suele ocurrir después de la pérdida de sangre de > 1000 ml...».<sup>(25)</sup>

El origen del criterio de pérdida de 500 ml data de la década del 50 del siglo pasado, pues artículos de esa época apoyaban el consenso de «normalidad». Además, es de destacar que en el 10 a 20 % de los partos ocurre un sangrado igual o mayor a 500 ml. Por lo tanto la definición de HP con pérdidas de 500 ml o más termina siendo una definición arbitraria. No hay evidencia de que con 500 ml de HP haya asociado morbilidad postparto. Grupos de la OMS afirman que el diagnóstico debería ser una

decisión clínica. Además es un corte universal aplicado a mujeres en estados diferentes.

Hay otros posibles indicadores de HP, ya que es difícil calcular visualmente la pérdida de sangre sin que se mida en forma objetiva, como cambios hemodinámicos en el post-parto, tiempo para hasta la expulsión de la placenta, índice de shock. Los indicadores para iniciar tratamiento podrían variar según el contexto y lugar del parto y podría resultar útil usarlos solos o en combinación con la pérdida de sangre

Existe la necesidad de evaluar nuevos indicadores clínicos que pudieran facilitar el diagnóstico y tratamiento tempranos de la HPP. Por ahora, una intervención clínica oportuna y apropiada depende en gran medida de la habilidad del proveedor de salud de evaluar visualmente la pérdida de sangre para determinar la pertinencia del tratamiento. Se ha demostrado que calcular repetidamente la pérdida de sangre en el post-parto resulta difícil e impreciso en varios escenarios de atención al parto. Más aun, persiste la incertidumbre respecto a la cantidad de sangre perdida que es de mayor importancia para predecir resultados maternos severos en mujeres que presentan sangrado excesivo.

Revisiones sistemáticas encontraron una fuerte correlación entre el índice de shock (IS) y la severidad del sangrado.

El índice de shock relaciona frecuencia cardiaca/tensión arterial sistólica.

Podría tener mayor utilidad para valorar la condición de la mujer que la tensión arterial o la frecuencia cardiaca en forma individual.<sup>(26, 27, 28)</sup>

Una revisión sistemática de artículos que comparan signos y síntomas clínicos y resultados de pérdida de sangre, realizada por colegas de la

OMS, se encontró una fuerte correlación entre el índice de shock y la severidad del sangrado.<sup>(29)</sup>

El potencial del índice de shock:

*Rangos normales de índice de shock*

- 0.5 a 0.7 (población general)
- 0.7 a 0.9 (población obstétrica)

Un estudio retrospectivo sugiere que un índice de shock  $\geq 0.9$  podría identificar mujeres con HPP severa que requieran atención urgente.

Por ejemplo: un índice de shock creciente puede identificar a una mujer que necesita atención antes de que se manifieste un cambio en su presión arterial sistólica.

El paciente críticamente enfermo demuestra un mecanismo compensatorio fisiológico, que evita que la PA caiga a pesar de la presencia de una disminución del volumen sanguíneo circulante, el volumen sistólico y el gasto cardíaco.<sup>(26)</sup> En tales situaciones, el índice de shock puede servir bien como predictor de alerta temprana en comparación con los signos vitales convencionales.

Los umbrales de los signos vitales ya están integrados en los sistemas obstétricos de alerta temprana. Esto nos llevó a realizar una pregunta de investigación: ¿podemos hallar una mejor manera de identificar en forma temprana a las mujeres que necesiten tratamiento para la hemorragia post-parto?

Se realizó un estudio en colaboración con el Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP), en nombre de la OMS y Gynuity Health Project. Desde septiembre de 2015 hasta noviembre de 2017, se midió la pérdida de sangre con un recipiente calibrado a 1.275 mujeres que dieron su consentimiento después del parto vaginal en dos hospitales de América

Latina. Se midió la pérdida de sangre durante una hora o hasta que cesó el sangrado. Se suministraron dispositivos de presión arterial a cada sitio para tomar medidas posnatales de pulso y presión arterial cada 15 minutos durante una hora. Se registraron el diagnóstico de HPP y los resultados finales. Se analizó la relación entre la pérdida de sangre y los cambios hemodinámicos post-parto. Se realizó un análisis del área bajo la curva (AUC) para probar la utilidad del IS, en comparación con otros signos vitales, en la identificación de casos de HPP grave.

Objetivo: Evaluar la relación entre el índice de shock y la pérdida de sangre en el posparto inmediato.

Sitios del estudio:

1 hospital en Corrientes, Argentina

1 hospital en Cali, Colombia

Mediciones sistemáticas: sangrado posparto, frecuencia cardiaca y presión arterial durante la primera hora PP.

Todos partos vaginales independientemente del diagnóstico de HPP.



FIGURA 6. RECEPTÁCULO DESCARTABLE PARA MEDICIÓN DE SANGRE POST-PARTO



Resultados: 197 mujeres (15 %) fueron diagnosticadas con HPP; 80 tenían HPP severa  $\geq 1.000$  ml. La mediana de tiempo de diagnóstico fue de 30 min (rango 3-87). A los 30 minutos del posparto, la mediana del IS fue de 0,74, independientemente del diagnóstico de HPP; mientras que la mediana del IS fue significativamente mayor para las mujeres cuya pérdida de sangre total final fue  $\geq 1.000$  ml (SI a los 30 min: 1,0,  $p < 0,0001$ ). El análisis de AUC muestra que un IS elevado a los 30 min es un buen predictor de mujeres que sangrarán  $\geq 1000$  ml (AUC 0,82, IC del 95 %: 0,76-0,87). Una frecuencia del pulso más alta a los 30 min también tiene una buena correspondencia con la HPP grave (AUC 0,78, IC del 95 %: 0,72-0,84), mientras que las medidas de PA tenían valores de AUC más bajos.

Conclusiones: estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de la relación entre el IS y la pérdida de sangre posparto, así como también señalan la necesidad de una mayor atención a los signos vitales posparto. Los valores más altos de IS se asociaron con una mayor pérdida de sangre y, a los 30 minutos después del parto, un IS elevado predijo que las mujeres perderían  $\geq 1.000$  ml de sangre. El IS puede proporcionar una forma adicional de evaluar la gravedad de la HPP, especialmente cuando la estimación de la pérdida de sangre es difícil. Se recomienda investigación futura para probar la utilidad diagnóstica y la viabilidad de usar umbrales de IS (es decir  $\geq 1$ ) para ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la HPP.

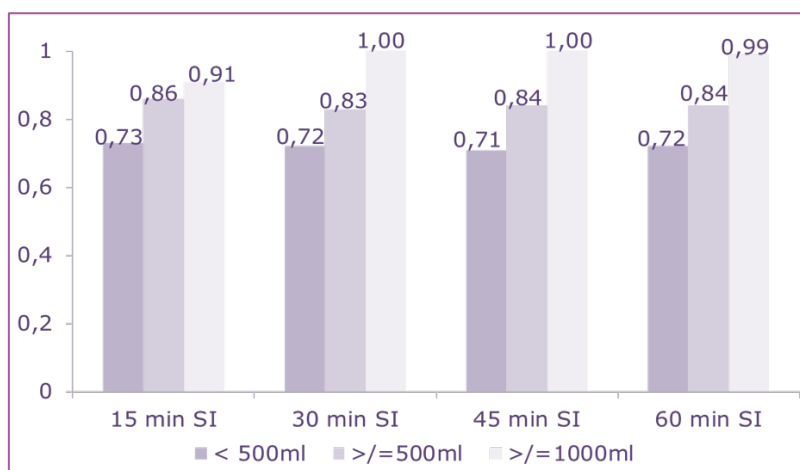


GRÁFICO 1. ÍNDICE DE SHOCK (MEDIANAS) POR SEVERIDAD DEL SANGRADO POSTPARTO

Resumiendo:

- Los análisis estadísticos confirmaron que la medición de 30 minutos fue el mejor predictor.
- Hay una relación aparente entre el índice de shock y sangrado postparto.
- Todavía se desconoce la utilidad del índice de shock como un nuevo indicador en la evaluación de la HPP.
- Indicador alternativo o complementario/adjunto?
- El valor que sería útil para iniciar una intervención.
- Estudio actual está todavía en curso.
- Qué esperamos lograr: Determinar la relevancia clínica como un indicador de HPP para mejorar: l diagnóstico, el manejo oportuno, y la calidad de atención.

El monitoreo continuo de la mujer es crítico para facilitar el diagnóstico de HPP y para ofrecer tratamiento oportuno. Los indicadores clínicos de HPP podrían constituir un factor para el mejoramiento y la simplificación de la identificación y el manejo de la HPP. La investigación sobre

indicadores clínicos alternos de la HPP podría facilitar la implementación y el escalamiento de programas.<sup>(31, 35)</sup>

## Comentario final

Una de las características de las hemorragias post-parto es la imprevisibilidad. Está en nosotros tener la capacidad formativa de disminuir y atenuar la severidad de la patología una vez instaurada. Y eso comienza desde una buena anamnesis, un muy buen control de la paciente y tener el criterio de saber manejar correctamente el tiempo y las oportunidades, siendo lo más preventivo y predictivo posible. Aun así, la batalla contra la HPP es dura. No se debe menospreciar la severidad del cuadro y hacer todo lo posible dentro del conocimiento para el mejor desenlace del binomio madre/hijo.

## Bibliografía

- (1) LALONDE A, INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;117(2):108-118. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.001>>
- (2) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Guía de la OMS para la aplicación de la CIE-10 a las muertes ocurridas durante el embarazo, parto y puerperio: CIE-MM. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012.
- (3) ABALOS E, DUHAU M, ESCOBAR P, FASOLA ML, FINKELSTEIN JZ, GOLUBICKI J, ET AL. Omisión de registros de causas maternas de muerte en Argentina: estudio observacional de alcance nacional. *Rev Panam Salud Pública.* 2019;43:e13. <<https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.13>>
- (4) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia postparto. WHO

Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. Ginebra: World Health Organization; 2014.

- (5) ALKEMA L, CHOU D, HOGAN D, ZHANG S, MOLLER A-B, GEMMILL A, ... SAY L. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462–474. <doi:10.1016/s0140-6736(15)00838-7>
- (6) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). Guías para la atención de las principales emergencias obstétricas, 2. ed.; Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP). Washington DC: OPS; 2019. <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51029>>
- (7) MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Manual breve para la practica clínica en emergencia obstétrica. Edición 2015, Unicef – Ministerio de Salud de la Republica Argentina.
- (8) ANGER HA, DABASH R, DUROCHER J, HASSANEIN N, ONONGE S, FRYE L, ... WINIKOFF B. The effectiveness and safety of introducing condom-catheter uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage at secondary level hospitals in Uganda, Egypt and Senegal: a stepped wedge, cluster-randomized trial. *BJOG*. 2019;126(13):1612–1621. <doi:10.1111/1471-0528.15903>
- (9) WIDMER M, PIAGGIO G, NGUYEN TMH, OSOTI A, OWA OO, MISRA S, ... GÜLMEZOGLU AM. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *New England J Med*. 2018;379(8):743–752. <doi:10.1056/nejmoa1805489>
- (10) LEDUC D, SENIKAS V, LALONDE AB. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(12):e841–e855. <doi:10.1016/j.jogc.2018.09.024>
- (11) KELLIE FJ, WANDABWA JN, MOUSA HA, WEEKS AD. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013663. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd013663>>
- (12) GALLOS ID, PAPADOPOULOU A, MAN R, ATHANASOPOULOS N, TOBIAS A, PRICE MJ, ... COOMARASAMY A. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD011689. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd011689.pub3>>
- (13) HOFMEYR GJ, METIN GÜLMEZOGLU A, NOVIKOVA N, LINDER V, FERREIRA S, PIAGGIO G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: a systematic review

and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ.* 2009;87:666–677. <doi:10.2471/BLT.08.055715>

- (14) ABBAS D, DUROCHER J, WINIKOFF B. 20th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva, 2015. Proposal for the inclusion of misoprostol in the who model list of essential medicines, submitted on behalf of: Gynuity Health Projects, NY, USA. <[https://www.redaas.org.ar/archivos-recursos/Misoprostol\\_PPH.pdf](https://www.redaas.org.ar/archivos-recursos/Misoprostol_PPH.pdf)>
- (15) BLUM J, WINIKOFF B, REGHAVAN S, DABASH R, GYNUITY HEALTH PROJECTS. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2010;375(9710):217-223. <DOI:10.1016/S0140-6736(09)61923-1>
- (16) WINIKOFF B, DABASH R, DUROCHER J, DARWISH E, NGOC NTN, LEÓN W, ... BLUM J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2010;375(9710):210–216. <doi:10.1016/s0140-6736(09)61924-3>
- (17) DUROCHER J, AGUIRRE JD, DZUBA IG, MORALES ME, CARROLI G, ESQUIVEL J, ... WINIKOFF B. High fever after sublingual administration of misoprostol for treatment of postpartum hemorrhage: A hospital-based, prospective observational study in Argentina. *Trop Med Int Health.* 2020;25(6):714-722. <<https://doi.org/10.1111/tmi.13389>>
- (18) WIDMER M, PIAGGIO G, NGUYEN TMH, OSOTI A, OWA OO, MISRA S, ... GÜLMEZOĞLU AM. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *New England J Med.* 2018;379(8):743–752. <doi:10.1056/nejmoa180548>
- (19) BURKE T, AHN R, NELSON B, HINES R, KAMARA J, OGUTTU M, ... ECKARDT M. A postpartum haemorrhage package with condom uterine balloon tamponade: a prospective multi-centre case series in Kenya, Sierra Leone, Senegal, and Nepal. *BJOG.* 2015;123(9):1532–1540. <doi:10.1111/1471-0528.13550>
- (20) RACUSIN D, BELFORT M, DILDY G, ANTONY K. Under Pressure: Intraluminal Filling Pressures of Postpartum Hemorrhage Tamponade Balloons. *AJP Rep.* 2017;7(2):e86–e92. <doi:10.1055/s-0037-1602657>
- (21) GUZMÁN SC, NARVÁEZ BP, LATTUS OJ, SEGUEL AA, LIZANA GS. Sutura de B-Lynch en hemorragia postparto por inercia uterina. Experiencia Hospital Dr. Luis Tisné Brousse 2013-2016. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2017;82(5):504–514. <doi:10.4067/s0717-75262017000500504>

- (22) DUROCHER J, DZUBA IG, CARROLI G, MORALES EM, AGUIRRE JD, MARTIN R, ... WINIKOFF B. Does route matter? Impact of route of oxytocin administration on postpartum bleeding: A double-blind, randomized controlled trial. *PLOS One*. 2019;14(10):e0222981. <doi:10.1371/journal.pone.0222981>
- (23) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Cuidados en el parto normal: una guía práctica. Informe presentado por el Grupo Técnico de Trabajo. Ginebra: Departamento de Investigación y Salud Reproductiva; 1996. <[https://www.elpartoesnuestro.es/sites/default/files/recursos/documents/oms\\_cuidados\\_parto\\_normal\\_guia\\_practica\\_1996.pdf](https://www.elpartoesnuestro.es/sites/default/files/recursos/documents/oms_cuidados_parto_normal_guia_practica_1996.pdf)>
- (24) EL AYADI AM, NATHAN HL, SEED PT, BUTRICK EA, HEZELGRAVE NL, SHENNAN AH, MILLER S. Vital Sign Prediction of Adverse Maternal Outcomes in Women with Hypovolemic Shock: The Role of Shock Index. *PLOS One*. 2016;11(2):e0148729. <doi:10.1371/journal.pone.0148729>
- (25) LE BAS A, CHANDRAHARAN E, ADDEI A, ARULKUMARAN S. Use of the «obstetric shock index» as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;124(3):253–255. <doi:10.1016/j.ijgo.2013.08.020>
- (26) NATHAN H, EL AYADI A, HEZELGRAVE N, SEED P, BUTRICK E, MILLER S, ... SHENNAN A. Shock index: an effective predictor of outcome in postpartum haemorrhage? *BJOG*. 2014;122(2):268–275. <doi:10.1111/1471-0528.13206>
- (27) PACAGNELLA RC, SOUZA JP, DUROCHER J, PEREL P, BLUM J, WINIKOFF B, GÜLMEZOGLU AM. A Systematic Review of the Relationship between Blood Loss and Clinical Signs. *PLoS One*. 2013;8(3):e57594. <doi:10.1371/journal.pone.0057594>
- (28) USHIDA T, KOTANI T, IMAI K, NAKANO-KOBAYASHI T, NAKAMURA N, MORIYAMA Y, YOSHIDA S, YAMASHITA M, KAJIYAMA H, KIKKAWA F. Shock Index and Postpartum Hemorrhage in Vaginal Deliveries: A Multicenter Retrospective Study. *Shock*. 2021;55(3):332-337. <doi: 10.1097/SHK.0000000000001634>
- (29) AGUIRRE JD, MORALES M, DUROCHER J, CARROLI G, SZDUBA L. Time to reconsider how PPH is identified and managed? The role of the shock index in the diagnosis of Postpartum Hemorrhage. Congreso Mundial de la FIGO, Rio de Janeiro, 2018.
- (30) ABALOS E, ASPREA I, GARCÍA O. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia posparto. Dirección de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la República Argentina; 2008.
- (31) WEEKS AD. Does balloon tamponade really make postpartum haemorrhage worse? *BJOG*. 2019;126(13):1622. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15948>>

- (32) DUMONT A, BODIN C, HOUNKPATIN B, POPOWSKI T, TRAORÉ M, PERRIN R, ROZENBERG P. Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial in Benin and Mali. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016590. <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016590>>
- (33) BURKE TF, AHN R, NELSON BD, HINES R, KAMARA J, OGUTTU M, DULO L, ACHIENG E, ACHIENG B, NATARAJAN A, MAUA J, KARGBO S, ALTAWIL Z, TESTER K, DE REDON E, NIANG M, ABDALLA K, ECKARDT MJ. A postpartum haemorrhage package with condom uterine balloon tamponade: a prospective multi-centre case series in Kenya, Sierra Leone, Senegal, and Nepal. *BJOG*. 2016;123(9):1532-1540. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13550>>
- (34) WEEKS AD, NEILSON JP. Rethinking our approach to postpartum haemorrhage and uterotonics. *BMJ*. 2015;351:h3251. <<https://doi.org/10.1136/bmj.h3251>>



# Control prenatal

**MATÍAS URANGA IMAZ**

SERVICIO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL ALEMÁN  
CÁTEDRA DE OBSTETRICIA, FACULTAD DE MEDICINA (UBA)

**VLADIMIR VALENCIA JARAMILLO**

OBSTETRA IPS VIRREY SOLÍS (COLOMBIA)  
CÁTEDRA DE OBSTETRICIA, FACULTAD DE MEDICINA (UBA)

## Resumen

Se entiende por *control prenatal* la serie de entrevistas programadas con integrantes del equipo de salud, con el objetivo de vigilar la evolución del embarazo y obtener una adecuada preparación para el parto y la crianza. Por la experiencia acumulada en los servicios de salud y por las evidencias de que hoy se disponen, se puede decir que el cuidado de la salud antes y durante el embarazo es un buen ejemplo de medicina preventiva en el campo perinatal.

## Palabras clave

Control prenatal; asesoramiento prenatal; prevención.



## Introducción

El control prenatal es *la serie de visitas programadas de la paciente en edad fértil con el personal medico capacitado en dicha área en momento previos al embarazo y durante la gestación* con el objeto de evaluar, informar a la paciente, realizar prevención primaria, corregir hábitos higiénico-dietéticos y diagnosticar patologías preexistentes que permitan impactar en la morbimortalidad del binomio materno fetal y además prepararla para un parto seguro, con posterior disminución de patologías post-natales en la madre y el recién nacido.

Dichos controles deben ser de inicio precoz (de ser posible antes del inicio de la gestación), periódicos, completos y que logren impactar a un grupo poblacional importante.

Según los últimos datos obtenidos a través de entidades gubernamentales argentinas entre el 98 y el 99 % de las pacientes gestantes asisten a la atención del parto en instituciones de salud con personal medico capacitado. A su vez, de esta población existe un 10 % aproximadamente que no tiene controles prenatales previos a su parto, y de quienes sí llegan a ver a un medico anterior al parto, sólo una cuarta parte inicia los controles de manera precoz y ni hablar de aquellas que acceden a un control pregestacional.

Teniendo en cuenta el impacto tan grande que tienen los controles previos al parto en la morbimortalidad materno fetal, es deber plantearnos si estamos brindando una atención prenatal de alta calidad que llegue a prevenir o conducir al reconocimiento y tratamiento oportuno de las complicaciones maternas y fetales. De allí nace la importancia de mostrar conceptos claros y precisos que ayuden al profesional de la salud no solo

en el abordaje de dicho tema, sino a su promoción entre las pacientes gestantes en edad fértil.

Para hacer un abordaje más práctico se abordara dichos controles en correlación a la línea temporal, es decir abordaremos el control prenatal, el control de ingreso (el cual habitualmente es en el primer trimestre en una situación ideal) y los controles de segundo y tercer trimestre, los cuales los desglosaremos en tres items de importancia:

- Evaluación de riesgo
- Promoción y educación en actividades que impactan la salud del binomio materno fetal
- Intervención medica y terapéutica

Cabe destacar que para obtener una cobertura adecuada poblacional que permita impactar de forma correcta a la población objeto, debemos tener presente que se debe contar con el capital humano adecuado, no sólo para las capitales y ciudades intermedias sino también para las regiones más alejadas de la Argentina. Por dicha razón comenzaremos por definir como personal calificado para dichas consultas a

- Medico tocoginecólogo
- Obstétricas
- Médicos familiares capacitados en el tema

## **Asesoramiento preconcepcional**

### **Evaluación de riesgo**

Brindar a cada paciente gestante información sobre salud reproductiva de manera clara, para que puedan tomar decisiones adecuadas abordando temas como:

- Consejería en anticoncepción para planificación.
- Cantidad de embarazos y tiempo transcurrido entre éstos, evitando así los intervalos intergenésicos cortos (< 24 meses).
- Informar acerca de los cuidados que requieren la etapa previa y el embarazo.
- Identificar los factores de riesgo de cada embarazo, en cuyo caso se debe evaluar antecedentes personales y familiares, conductas de riesgo y factores ambientales para así impactarlos.

### Antecedentes familiares

Enfermedades crónicas (diabetes mellitus, hipertensión o hipotiroidismo), enfermedades hereditarias, cáncer, enfermedades congénitas, muertes fetales intrauterino, etc.

### Antecedentes personales

- **Obstétricos:** número, duración de embarazo, vía terminación de parto, cirugías previas, abortos, muertes fetales, enfermedades congénitas. Peso fetal y neonatal.
- **Patológicos:** HTA, diabetes mellitus, patología tiroidea, reumatológica, respiratoria, renal, patologías psiquiátricas, etc.
- **Psicosociales:** apoyo por parte de su pareja y familia, situación social, indagar sobre violencia intrafamiliar, nivel de estudio, vivienda y condiciones básicas, etc. Reconocer estado de salud de la paciente gestante previo al embarazo, para así llevar a cabo cambios en las conductas de riesgo y realizar tratamientos necesarios para compensar la patología en cuestión llevando su

riesgo al mínimo posible, o de no ser posible, llegar a desaconsejar el embarazo de ser prudente.

Es importante tener presente que en el caso de patologías crónicas como:

- **Hipertensión crónica:** es prudente realizar modificación de tratamientos que tengan potencial efecto teratogénico o alteraciones en el líquido amniótico, como lo son los IECA (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina).
- **Diabetes mellitus:** se debe abordar preconcepcionalmente para llegar al momento de la gestación con cifras de glucosa compensadas que permitan evitar malformaciones severas principalmente cardíacas, intestinales y de extremidades (sirenomelia).
- **Anemia:** se recomienda su evaluación previa para dar tratamiento acorde al diagnóstico etiológico previo al embarazo, ya que de por sí la gestación suma dificultades a dicho tratamiento por el estado de hemodilución.
- **Patologías tiroideas:** debe ser tratada de forma correcta tanto el hipo como el hipertiroidismo previo a la gestación, ya que ambos son de difícil manejo durante el embarazo y pueden afectar su desarrollo.
- **Patologías oncológicas:** es importante la pesquisa activa de las patologías oncológicas que se puedan tamizar como es el caso del carcinoma cervical por medio del papanicolau y de ser necesario ecografía mamaria ante hallazgos patológicos en autoexamen mamario.

- **Patologías ginecológicas:** se deben abordar las patologías como leiomiomatosis y quistes ováricos que puedan generar complicaciones durante el embarazo, para su resolución previa.
- **Epilepsia y patologías psiquiátricas:** al igual que la hipertensión crónica, la epilepsia y las patologías psiquiátricas presenta una cantidad importante de medicación teratogénica, por lo tanto debe ser evaluada multidisciplinariamente con el médico neurólogo o el psiquiatra tratante respectivamente, quienes diseñarán un plan terapéutico seguro para el binomio.
- **Enfermedades crónicas:** otras enfermedades graves como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, las trombofilias, la miastenia gravis, entre otras, son patologías que afectan marcadamente la gestación, llegando a poner en peligro la vida del binomio. Siempre debe informarse sobre los riesgos y cuidados si va quedar en embarazo y aconsejar de forma reiterada la anticoncepción efectiva.

Además, es indispensable Identificar a las parejas con riesgo genético aumentado y brindarles información adecuada para que así tomen decisiones reproductivas adecuadas y las consultas a especialistas que deban hacer. Del mismo modo, brindar suplementación con micronutrientes y vitaminas que se requieran para mejorar las expectativas de un embarazo seguro y con menor morbilidad.

# Promoción y educación en actividades que impactan la salud del binomio

## Ejercicio y actividad física

La realización de ejercicio físico es altamente recomendada y no está contraindicada, por el contrario produce bienestar físico y psicológico. Siempre recordar a la madre la adecuada hidratación durante dicha actividad. El ejercicio aeróbico fortalece los músculos y activa la circulación venosa.

Se recomienda: caminatas no extenuantes y ejercicios que fortalezcan musculatura pélvica y dorso lumbar.

## Nutrición

Recomendar un adecuado incremento peso de acuerdo a su complejión e índice de masa corporal (IMC). Teniendo presente que los extremos en peso se asocian a resultados adversos. Bajo peso durante el embarazo se asocia a:

- Prematurez
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)
- Mortalidad perinatal
- Defectos del tubo neural

Obesidad se asocia con:

- Diabetes
- Hipertensión
- Macrosomía fetal (la cual aumenta el riesgo perinatal)

Cabe notar que en la adolescencia, el déficit de nutrientes adquiere importancia pues, en caso de embarazo, los requerimientos son mayores a los de una mujer adulta.

Es bien sabido que más de la mitad de los casos de defectos del tubo neural podrían haber sido evitados si la paciente gestante hubiera iniciado la suplementación con ácido fólico por lo menos un mes y medio antes de la concepción.

El ácido fólico se recomienda hasta las doce semanas como margen para prevención de patologías neurológicas del tubo neural. Su dosificación debemos evaluarla de acuerdo al tipo de paciente que tenemos en frente:

- 1 mg/día en paciente sin factores de riesgo
- 4 mg/día de ácido fólico, para prevenir la recurrencia en mujeres con antecedentes de niños con malformaciones del tubo neural, historial de medicamentos teratógenos como los anticonvulsivantes y ansiolíticos

## Tóxicos

**Tabaquismo:** tanto el tabaquismo materno como su exposición pasiva al humo afectan al binomio materno-fetal. Las pacientes gestantes usuarias del tabaco presentan riesgos como:

- Placenta previa
- Aborto espontáneo
- Parto pretérmino
- Bajo peso al nacer y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y con ello aumento de la mortalidad perinatal

La importancia de su intervención es que las mujeres que dejan de fumar antes o durante el embarazo, mejoran su estado de salud y además reducen el riesgo de rotura prematura de membranas, embarazo pretérmino y bajo peso del recién nacido. Los profesionales de la salud deben aprovechar para averiguar si la mujer fuma o está expuesta al humo de tabaco y brindar la consejería adecuada, siempre evitando expresiones como «fumar poco está bien», ya que el objetivo es *ningún* cigarrillo.

Cabe anotar que si bien es recomendable que el tabaquismo sea extinto de forma definitiva posterior al embarazo, si la paciente reinicia su hábito, advertirle que no es una contraindicación para la lactancia, brindando recomendaciones como:

- Dejar pasar media hora desde el último cigarrillo y la lactancia.
- Lavarse bien las manos.
- Colocar una pieza de tela entre el bebé y la ropa materna.

## **Alcohol**

El consumo de alcohol excesivo antes del embarazo es desaconsejado y durante la gestación debe evitarse en forma absoluta ya que se asocia con:

- Muerte intrauterina
- Restricción en el crecimiento pre y postnatal
- Bajo peso al nacer
- Alteraciones del sistema nervioso central y de la conducta

Malformaciones fetales en especial relacionadas con el consumo excesivo de alcohol en particular en el periodo de embriogénesis (cuatro primeras semanas de gestación).

Alteraciones cognitivas sin alteraciones morfológicas visibles. Las campañas de educación son de extrema importancia, ya que no existe la noción de este riesgo en la población.



## ***Sustancias psicoactivas (SPA)***

SPA como cocaína, heroína, metadona, anfetaminas, marihuana, etc. se asocian con:

- RCIU y muerte perinatal
- Bajo peso al nacer
- Síndromes de abstinencia del neonato

Por dicho motivo, se debe informar a las gestantes sobre los daños que producen en su hijos y en su propio organismo.

## ***Fármacos***

Debe indagarse sobre los fármacos de uso habitual, ya que existen algunos que deben desaconsejarse por completo en este periodo por tener efectos sobre el crecimiento fetal, salud fetal, el liquido amniótico o teratogenia durante el tiempo de embriogénesis.

## ***Hábitos laborales***

Es de suma importancia el indagar qué trabajo ejerce la paciente y cuales son los riesgos a los que expone al binomio materno-fetal. Tales son los casos de:

- Trabajos pesados
- Utilización de plaguicidas, solventes orgánicos
- Material radiactivo o exposición a ondas de rayos X

En estos casos se debe prohibir durante la gestación, ya sea por reubicación laboral o cese de actividades.

## Intervención médica y terapéutica

### Examen físico

Siempre debe realizarse examen físico completo que incluya como mínimo:

- Examen clínico completo que enfatice en los síntomas que expresó la paciente al momento de la entrevista.
- Signos vitales: PA, peso, talla, FC, FR y temperatura. Si dispone de saturación, realizar.
- Examen génito-mamario completo.

### Prevención de infecciones

#### VIH/SIDA

Siempre se debe tener presente:

- Conductas de riesgo de los integrantes de la pareja
- Estado serológico previo al embarazo de la pareja
- Informar sobre el riesgo que se presenta de transmisión vertical con o sin tratamiento efectivo

En caso de pacientes ya conocidas VIH positivo se debe tener presente en esta consulta:

- Métodos anticonceptivos adecuados para impedir contagio en caso de pareja 0 negativa, o de adquirir ITS o virus de mayor virulencia y/o resistencia en el caso de ambos miembros 0 positivos.
- Informar sobre los retos a los que se verá abocado el médico tratante y ella como paciente durante la gestación, como lo son

los efectos de terapia antirretroviral (TAR) sobre el curso de su embarazo (anemia, hepatotoxicidad, hiperglucemia, etc.).

- Informar sobre la posterior inhibición de la lactancia en el puerperio.
- Informar sobre la importancia de una carga viral indetectable y unos CD4 óptimos que permitan reducir el riesgo de transmisión vertical por medio de un adecuado tratamiento.

### **Hepatitis B**

Al igual que el VIH, la hepatitis B presenta un alto riesgo de infección por transmisión vertical (80 %), por lo que es de vital importancia la vacunación de ser posible previo a la gestación con tres dosis y, de no estar inmunizadas, realizarlo aún durante el embarazo ya que no está contraindicada.

### **Rubéola**

Es importante determinar la inmunidad para ella ya sea por IgG específicas o niveles de ELISA mayores a 15 UI/ml que se consideran positivas. Si la paciente no presenta inmunidad se aconseja su vacunación previo al embarazo. Por otra parte, si por algún motivo no se puede realizar los exámenes de laboratorio y no se puede verificar la vacunación, se considera aceptable realizar la vacunación preventiva y esperar 30 días para quedar en embarazo, sobre todo si son pacientes gestantes que presentan contacto con la manipulación de pañales o con niños pequeños, como las maestras jardineras.

### **Toxoplasmosis**

Otra de las enfermedades, junto con la rubéola, que pertenece al grupo de enfermedades conocidas como TORCHS. El conocer el antecedente inmunológico de la paciente gestante previo al embarazo es de vital

importancia, ya que de haber presentado positividad en anteriores embarazos o exámenes previos, **NO** es necesario realizar más exámenes serológicos en sus siguientes gestaciones.

Se considera pertinente por tanto realizar dosaje de IgG específica para toxoplasmosis. Si llegase a ser positiva en este momento ya sabemos que la paciente tendrá inmunidad previa a su embarazo, de no ser así se procederá a dar recomendaciones higiénico-dietéticas para evitar el contagio como:

- Alimentos bien cocidos, evitando carne cruda, leche no pasteurizada, carnes.
- Lavar adecuadamente vegetales con guantes y evitar comer frutas con cáscara.
- Evitar contacto de la piel con carne cruda, hortalizas, tierra, areneros para gato.

**NO** están contraindicados los gatos, pero sí se deben tomar precauciones al momento de la manipulación de sus areneros, como los guantes y lavarlos siempre con agua hirviendo.

### **Sífilis**

Es de vital importancia abordar en este caso no sólo a la paciente, sino también a su pareja sexual para que se realicen pruebas para la detección de la infección por *Treponema pallidum*, ya sea el VDRL o las pruebas rápidas que brindan una mayor oportunidad de capacitación activa de la paciente.

Cabe aclarar que en el caso de realizar una VDRL y de ser positiva, debe ser confirmada por una prueba treponémica, eso sí sin perder la oportunidad de dar inicio al tratamiento de forma inmediata, siendo continuado o discontinuado de acuerdo al resultado obtenido.

## Otras enfermedades infecciosas

**Enfermedad de Chagas-Mazza:** como todas las enfermedades de carácter endémico, dicha prueba será practicada en los pacientes que se encuentran en condiciones de riesgo como hacinamiento, viviendas de esterilla y palma, entre otras.

**Hepatitis C:** después de una entrevista adecuada donde se determine que dicha paciente puede presentar riesgos de presentar esta enfermedad (transfusiones, uso de drogas inyectables, vida sexual insegura), se procederá a realizar su tamizaje con Ac anti-hepatitis C. En caso de positividad, la consejería a brindar a la paciente en caso de búsqueda de embarazo es que la hepatitis C con enfermedad hepática avanzada tiene mayor riesgo de coagulopatías, trombocitopenias e hipertensión portal, entre otros. En sus formas menos graves dicha patología no presenta mayores inconvenientes. Aumenta incidencia de colestasis gestacional. Se debe informar sobre las vías de transmisión para evitar que contagie a otros. El índice de transmisión vertical es 6 %, el cual es directamente proporcional a su carga viral; cabe anotar que no condiciona la vía del parto, ni la lactancia materna ya que no se ha demostrado cambios en la transmisión por estas vías.

## Infecciones dentales

De preferencia se incita una cita de salud dental para evaluación y detección temprana de caries y otros procesos infecciosos dentales, ya que si bien no está contraindicada su resolución durante el embarazo, presenta mayor beneficio si se resuelve previamente.

## Laboratorio

Por medio de los estudios de laboratorio se busca realizar una pesquisa activa de:

- Metabolismo del hierro: hemograma
- Metabolismo de hidratos de carbono: glucemia
- Función renal: uremia y creatinina sérica, uroanálisis
- Función hepática: hepatograma
- Grupo y factor: en pacientes que presenten factor Rh negativo es de vital importancia realizar una prueba de Coombs indirecta (PCI) que permita determinar riesgo de isoimmunización. Esto aplica tanto para aquellas que acusan gestaciones previas como las que no, ya que podrían presentarse abortos inadvertidos.

## Control prenatal inicial (de ingreso)

Llamamos control prenatal inicial *al primer control del embarazo, el cual puede estar antecedido de un control prenatal, y que catalogamos como un ingreso temprano (< 10 semanas) o tardío (> 10 semanas)*; tiene como objetivo un recién nacido sano y minimizar riesgos de la paciente gestante, para ello se busca lograr:

### Diagnóstico de embarazo

- Estimar de forma temprana y precisa de la edad gestacional (EG): cabe anotar que la EG más precisa con una variación de aproximadamente cinco días se realiza con una ecografía realizada entre las semanas 8 a 13,6 (longitud cefalocaudal < 84 mm). Si no se cuenta con ella, una FUM confiable (sin

anticoncepción al momento de la gestación, ciclos regulares, recuerdo de FUM certero) puede servirnos como referente.

- Identificar embarazos con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materno-fetal.

Es importante realizar la identificación de los factores de riesgo que nos indiquen si dicha gestación puede considerarse de alto o bajo riesgo, como:

### **Condiciones socio-demográficas**

- Edad < 17 años y > 35 años
- Desocupación personal y/o familiar
- Analfabetismo
- Desnutrición/Obesidad
- Consumo de tóxicos (sustancias psicoactivas, tabaco y alcohol)
- Violencia doméstica

### **Antecedentes obstétricos**

- Muerte perinatal en gestación anterior
- Antecedente de recién nacido con malformaciones
- Amenaza de parto prematuro anteriores
- Recién nacido con peso < 2500 g o > 4000 g
- Abortadora habitual
- Cirugía uterina anterior
- Hipertensión
- DM gestacional
- Nuliparidad o multiparidad
- Intervalo intergenésico < de 2 años

- Patologías de embarazo actual

Iniciar evaluación continuada del estado de salud materno-fetal.

Anticipar problemas, con intervención (si es posible) para prevenir o minimizar la morbilidad.

Promover medidas sanitarias, educación, apoyo y toma de decisiones compartidas.

La eficacia depende de varios factores que interactúan entre sí, tales como momento del inicio de la atención, el número y el intervalo de las visitas, el tipo y la calidad del contenido (por ejemplo, evaluación del riesgo, detección temprana, educación/asesoramiento del paciente), personal de la salud capacitado en dicho proceso, entorno para su prestación, disponibilidad de manejo multidisciplinario (nutrición, control del consumo de sustancias, servicios de psicología, odontología, trabajo social, entre otros).

Para empezar, en este control debemos evaluar cuál es el número de visitas adecuado para brindar un mayor impacto en las pacientes gestantes; si nos referimos a la literatura varía entre países, pero teniendo en cuenta un meta-análisis de ensayos de atención prenatal para embarazos de bajo riesgo, las pacientes en el grupo de visitas reducidas en países de altos ingresos (8 a 12 visitas prenatales) *versus* en países de ingresos bajos y medianos (5 visitas promedio), se encontró que, en cuanto a la mortalidad perinatal, la reducción de las visitas pareció aumentar la mortalidad perinatal (RR 1,14, IC del 95 %: 1,00-1,31, cinco ensayos, > 56.000 lactantes, evidencia de calidad moderada).



## Cantidad de visitas recomendadas

- Mujer nulípara con embarazo normal: 10 visitas
- Mujer multípara con embarazo normal: 7 visitas
- Mujer con patología ya sea nulípara o multípara: el número de visitas dependerá de la patología en cuestión

Además, debemos tener en cuenta que no sólo la cantidad de controles sino también el tiempo que se les dedica ha mostrado impactar de manera positiva en los resultados de dichos controles. Basándose en meta-análisis que evaluaban el impacto de la duración del control prenatal se considera que:

***El tiempo de duración mínimo del primer control prenatal debe ser de 30 minutos, seguido de controles de 20 minutos mínimos de duración. Si la gestante inicia sus controles posteriormente a las 26 semanas, se recomienda que el primer control sea mínimo de 40 minutos.***

Es importante aclarar que si bien las revisiones sistemáticas de Cochrane no logran las intervenciones de control prenatal, en su mayoría no impactan de forma significativa en los embarazos de bajo riesgo la muerte perinatal, las siguientes intervenciones sí mostraron ser benéficas para la morbilidad del binomio: micronutrientes y suplementos vitamínicos, modelos de atención dirigidos por personal capacitado, monitoreo fetal prenatal.

Por otra parte los embarazos de alto riesgo obstétricos sí se ven fuertemente impactados en su morbimortalidad.

Ahora bien, debemos tener presente la importancia del inicio de la atención prenatal temprana (pacientes  $< o = 10$  semanas de gestación), el cual es aplicado como indicador de desempeño clínico de la calidad de la atención prenatal. Por tal motivo, debe tenerse presente la importancia de hacer énfasis en las mujeres en edad fértil en la asistencia temprana al control gestacional, permitiendo no sólo un calculo de edad gestacional más certero, sino también poder impactar de forma más efectiva los hallagos que se presenten.

Dicha atención no sólo debe ser temprana sino que además debe ser prestada de manera acertiva por el personal indicado para cada paciente en particular, de acuerdo a sus antecedentes y patologías actuales, pasando por atención de embarazo de bajo riesgo que pueden ser atendidos por medicina familiar y obstétricas, hasta embarazos de alto riesgo o de patologías crónicas complejas que son atendidos por médicos tocoginecólogos y especialistas en medicina fetal.

Todo lo anteriormente expuesto debe realizarse de forma organizada y correcta. En nuestro país dicho control se sugiere que vaya acompañado por un carnet que tenga las características que nos permita consignar los datos de mayor relevancia, de forma ordenada y correcta (ver **GRÁFICO 1**).

Se sugiere el siguiente encuadre de abordaje:

### **Realización de historia clínica obstétrica**

Es importante tener un cuestionario diseñado para indagar de forma completa y correcta sobre las distintas problemáticas que puedan llegar a impactar de una forma u otra al desarrollo del embarazo, haciendo énfasis no sólo en la historia médica, obstétrica y familiar, sino también en el aspecto psicosocial. Para dicho fin se debe contar con elementos tales

como información demográfica (religión, nivel de estudio, estado civil, nivel socio económico).

### **Antecedentes obstétricos**

Entre los que indagamos por:

## Tipo y número de embarazos


EMBARAZOS	NACIMIENTOS A TERMINO	PARTOS PREMATUROS	GESTACIONES MÚLTIPLES	ABORTOS	TERMINACIONES DE EMBARAZO	EMBARAZOS ECTÓPICOS	NIÑOS VIVOS

## Resultados al momento de nacimiento

FECHA DE NACIMIENTO	EG AL MOMENTO DE PARTO	PESO AL NACIMIENTO	SEXO	TRABAJO DE PARTO ESPONTANEO O INDUCCIÓN	DURACIÓN DE TRABAJO DE PARTO	TIPO DE NACIMIENTO (PARTO O CESÁREA (EN ESTE CASO INDICACIÓN))	TIPO DE ANALGESIA O ANESTESIA	SITIO DE NACIMIENTO Y COMPLICACIONES EN EL NACIMIENTO	DURACIÓN DE LACTANCIA

Todo lo anterior se indaga ya que los resultados adversos en anteriores embarazos aumentan notablemente el riesgo de un resultado adverso en el siguiente embarazo.

Indagar por factores de riesgo de embarazo ectópico para identificación temprana de la ubicación es importante.


**Dirección Nacional de Maternidad e Infancia**      **Ministerio de Salud - República Argentina**

<b>HISTORIA CLÍNICA PERINATAL - CLAPSIR - OPSIONS</b>		<b>FECHA DE NACIMIENTO</b>		<b>ETNIA</b>		<b>ESTUDIOS</b>		<b>Logros de salud perinatal</b>	
NOMBRE: ANILCO		da mes año		blanca		<input type="checkbox"/> examen prenatal <input type="checkbox"/> examen de laboratorio <input type="checkbox"/> examen de imagen <input type="checkbox"/> examen de otros <input type="checkbox"/> examen de otros <input type="checkbox"/> examen de otros		<input type="checkbox"/> Logro de salud perinatal <input type="checkbox"/> Logro de salud perinatal <input type="checkbox"/> Logro de salud perinatal	
SOLUCIÓN: TELEF:		RECIBO (año):		<input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta		<input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta		<input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> alta	
<b>FAMILIARES</b>		<b>PERSONALES</b>		<b>OBSTETRICOS</b>		<b>ginec previos</b>		<b>abortos</b>	
<input type="checkbox"/> TBC <input type="checkbox"/> diabetes <input type="checkbox"/> hipertensión <input type="checkbox"/> epilepsia <input type="checkbox"/> otras		<input type="checkbox"/> diabetes <input type="checkbox"/> hipertensión <input type="checkbox"/> epilepsia <input type="checkbox"/> otras		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	
<b>PRESTACION ACTUAL</b>		<b>ECOGRAFÍA</b>		<b>PRONÓSTICO</b>		<b>PRONÓSTICO</b>		<b>PRONÓSTICO</b>	
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	
<b>CONVULSIONES</b>		<b>CONVULSIONES</b>		<b>CONVULSIONES</b>		<b>CONVULSIONES</b>		<b>CONVULSIONES</b>	
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	
<b>PARTO</b>		<b>ABORTO</b>		<b>HOSPITALIZACION</b>		<b>CONVULSIONES</b>		<b>CONVULSIONES</b>	
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	
<b>RECENACIDO</b>		<b>RECENACIDO</b>		<b>RECENACIDO</b>		<b>RECENACIDO</b>		<b>RECENACIDO</b>	
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	
<b>EGRESO</b>		<b>EGRESO</b>		<b>EGRESO</b>		<b>EGRESO</b>		<b>EGRESO</b>	
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> normal	

GRAFICO 1. CARNET DE CONTROL PRENATAL

## Historia médica personal

En este punto se debe tener en cuenta patologías previas, alergias, medicamentos e inmunizaciones previas, consumo de sustancias psicoactivas (SPA), enfermedades infecciosas y exposición a ellas, exposición a tóxicos en el ámbito laboral, el hogar y la realización de actividades recreativas.

En dicho interrogatorio debemos prestar especial atención en los siguientes aspectos que generan efectos adversos fetales:

TOXINA	PRESUNTOS EFECTOS FETALES	MOMENTO CRITICO DE EXPOSICIÓN
Andrógenos	Masculinización del feto femenino en desarrollo puede ocurrir a partir de andrógenos y altas dosis de algunas progestinas de origen masculino	1 <sup>er</sup> trimestre para fusión labial; 2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestres para la hipertrofia del clítoris
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA)	Hipotensión fetal que resulta en hipoperfusión renal fetal y anuria, oligohidramnios Hipoplasia pulmonar, hipoplasia ósea craneal, restricción del crecimiento fetal y muerte Oliguria neonatal, anuria, hipotensión y disgenesia tubular renal	2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre
Carbamazepina	Mayor riesgo de dismorfología facial, defectos del tubo neural, defectos cardiovasculares y defectos del tracto urinario	1 <sup>er</sup> trimestre
Fenitoína	Aumenta el riesgo de síndrome de hidantoína fetal (dismorfología facial, paladar hendido, comunicación interventricular y discapacidad intelectual y del crecimiento)	18 a 60 días después de la concepción
Acido valproico	Aumenta riesgo de espina bífida, dismorfología facial, autismo, comunicación interauricular, paladar hendido, hipospadias, polidactilia,	18 a 60 días después de la concepción

TOXINA	PRESUNTOS EFECTOS FETALES	MOMENTO CRITICO DE EXPOSICIÓN
	craneosinostosis y anomalías en las extremidades	
Antidepresivos	Algunos ISRS administrados en el último trimestre tienen efectos neuroconductuales posnatales que son transitorios y cuyos efectos a largo plazo no se han determinado. Las exposiciones en el primer trimestre a algunos ISRS aumentan el riesgo de algunas malformaciones congénitas, predominantemente cardiopatías congénitas. Se han asociado otras toxicidades del desarrollo, incluidos abortos espontáneos, bajo peso al nacer, prematuridad, síndrome serotoninérgico neonatal, síndrome conductual neonatal (abstinencia) e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	1 <sup>er</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre
Terapia antituberculosa	La isoniazida no causa defectos de nacimiento; el ácido para-aminosalicílico puede aumentar el riesgo de defectos en los oídos y las extremidades e hipospadias	1 <sup>er</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre y posiblemente en 2 <sup>do</sup> trimestre
Ciclofosfamida y otros agentes quimioterapéuticos y agentes inmunosupresores	Muchos agentes quimioterapéuticos usados para tratar el cáncer tienen un riesgo teórico de producir malformaciones en el feto cuando se administran en el embarazo, ya que la mayoría de estos fármacos son teratogénicos en animales, pero los datos clínicos no son consistentes y no hay estudios de peso estadístico en humanos. La ciclofosfamida causa defectos congénitos cuando se usa durante la organogénesis, y la supresión de la médula ósea fetal puede ocurrir cuando la exposición ocurre más adelante en el embarazo	1 <sup>er</sup> trimestre por malformaciones; 2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre posiblemente asociados con restricción del crecimiento fetal y pancitopenia
Dietilelbestrol	Produce anomalías genitales, adenosis y adenocarcinoma de células claras de vagina en adolescentes. El último tiene un riesgo de 1:1000 a 1:10,000, pero los otros efectos, como la adenosis, pueden ser bastante altos	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>do</sup> trimestre

TOXINA	PRESUNTOS EFECTOS FETALES	MOMENTO CRITICO DE EXPOSICIÓN
Dolutegravir	Los resultados preliminares de un estudio de observación sugieren que los bebés de mujeres con VIH tratadas con este medicamento pueden presentar casos graves de anomalías congénitas del tubo neural que afectan al cerebro, la columna vertebral y la médula espinal	Exposición en el momento de la concepción o al comienzo del 1er trimestre tienen mayor riesgo de sufrir estos defectos
Etanol	Síndrome alcohólico fetal (microcefalia, discapacidad intelectual, restricción del crecimiento, dismorfogénesis facial típica, orejas anormales, fisuras palpebrales pequeñas)	1er trimestre = síndrome alcohólico fetal 2do y 3er trimestre = trastornos del neurodesarrollo
Glucocorticoides	Exposición alta o regular tiene un riesgo bajo de paladar hendido en algunos estudios, pero sin estudios de peso epidemiológico significativo	1er trimestre
Litio	Su uso crónico tiene mayor riesgo de anomalía de Ebstein y otras malformaciones	1er trimestre
Metrotexato	Pérdida del embarazo, restricción del crecimiento, microcefalia, meningomielocelo, discapacidad intelectual, disminución de la osificación del cráneo, crestas supraorbitarias hipoplásicas, orejas pequeñas de implantación baja, micrognatia y defectos en las extremidades	18 a 60 días después de la concepción
Micofenolato mofetilo	Asociado con aborto espontáneo, anomalías del cerebro, oídos, ojos, extremidades distales, corazón, esófago, riñón y labio leporino/paladar hendido	1er trimestre
Retinoides	Sistémico: la isotretinoína y el etretinato pueden aumentar el riesgo de defectos del SNC, cardioaórticos, del oído y hendiduras, como microtia, anotia, aplasia tímica, otras anomalías del arco branquial y del arco aórtico, y ciertas malformaciones cardíacas	1er trimestre



TOXINA	PRESUNTOS EFECTOS FETALES	MOMENTO CRITICO DE EXPOSICIÓN
	congénitas Topico: sin potencial teratogénico	
Estreptomicina	Ototóxica; puede afectar el 8vo nervio e interferir con la audición; es un fenómeno de riesgo relativamente bajo. Sin embargo, puede ocurrir sordera en los recién nacidos	Durante toda la gestación
Sulfamidas y vitamina K	Hemólisis en algunas subpoblaciones de fetos. Las sulfamidas pueden atravesar la placenta y unirse a las proteínas que desplazan la bilirrubina y desencadenar kernicterus	2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre
Tetraciclinas	Tinción de huesos y dientes	2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre
Talidomida	Múltiples defectos en los siguientes sistemas: extremidades, esqueleto, craneofacial, órganos principales (pulmones, cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario) y hernia inguinal	22 a 36 días postconcepcion
Trimetropin	Mayor incidencia de defectos del tubo neural. Con riesgo bajo, se da por el efecto en la reducción de los niveles de ácido fólico. También se asocia con defectos cardiovasculares y posiblemente con hendiduras orales	1 <sup>er</sup> trimestre
Warfarina y derivados	La exposición temprana puede resultar en hipoplasia nasal, punteado de la epífisis secundaria, restricción del crecimiento intrauterino. Las malformaciones del SNC pueden ocurrir en la exposición al final del embarazo debido al sangrado	1 <sup>er</sup> trimestre
Radiación ionizante	Exposición a radiación por encima de un umbral de 20 rad (0,2 Gy) aumenta el riesgo de algunos efectos como microcefalia o retraso del crecimiento, pero el umbral de discapacidad intelectual es más alto	1 <sup>er</sup> trimestre
Isótopos radiactivos	El daño depende del elemento	Después de la 8 <sup>a</sup>

TOXINA	PRESUNTOS EFECTOS FETALES	MOMENTO CRITICO DE EXPOSICIÓN
	radioisótopo y la distribución (ejemplo: altas dosis de yodo <sup>131</sup> administradas a embarazadas pueden causar hipoplasia tiroidea fetal después de la 8va semana de desarrollo)	semana
Monóxido de carbono	Se ha informado daño del SNC con exposiciones muy altas	
Gasolina	Dismorfología facial, discapacidad intelectual, embriopatía por exposición por adicción a la gasolina.	Durante todo el embarazo

PATOLOGÍA	EFECTOS FETALES	MOMENTO DE EXPOSICIÓN
Citomegalovirus	Retinopatía, calcificación del SNC, microcefalia, discapacidad intelectual. Ocurre en 30 a 50 % de las infecciones primarias	Primeros 6 meses de embarazo
Rubéola	Sordera, cardiopatías congénitas, microcefalia, cataratas, discapacidad intelectual. Ocurre en hasta el 80 % de los fetos con infecciones primarias	Hasta las 16 semanas aunque más significativo en los primeros 2 meses de embarazo
Herpes simple	Infección fetal, enfermedad hepática, muerte	Durante todo el embarazo
VIH	Transmisión vertical	Durante todo el embarazo
Infección por parvovirus, B19	Mortinatos, hidropesía	Hasta 20 semanas de gestación
Sifilis	Erupción maculopapular, hepatoesplenomegalia, uñas deformadas, osteocondritis en las articulaciones de las extremidades, neurosífilis congénita, epítesis anormales, coriorretinitis	Durante todo el embarazo
Toxoplasmosis	Hidrocefalia, microftalmía, coriorretinitis, discapacidad intelectual	Durante todo el embarazo
Varicela zóster	Defectos de piel y músculos; retraso del crecimiento intrauterino; defectos de reducción de extremidades, daño	1 <sup>er</sup> trimestre

PATOLOGÍA	EFFECTOS FETALES	MOMENTO DE EXPOSICIÓN
	del SNC (riesgo aumentado muy bajo)	
Encefalitis equina venezolana	Hidranencefalia; microftalmía; lesiones destructivas del SNC; luxación de cadera	1 <sup>er</sup> trimestre
Zika	Microcefalia, calcificaciones intracraneales, discapacidad intelectual	Hasta semana 20 de gestación
Endocrinopatía secretora de corticoides	Pacientes que tiene enfermedad de Cushing pueden tener hijos con hiperadrenocorticismos, pero las malformaciones anatómicas no parecen aumentar.	
Deficiencia de yodo	Puede resultar en bocio embrionario y discapacidad intelectual	
Problemas intrauterinos de constricción y disrupción vascular	Estos defectos son más comunes en embarazos múltiples, embarazos con defectos anatómicos del útero, embolia placentaria o bandas amnióticas. Los posibles defectos de nacimiento incluyen pie zambo, defectos de reducción de extremidades, aplasia cutis, asimetría craneal, malformaciones del oído externo, defectos de cierre de la línea media, paladar hendido y aplasia muscular, labio leporino, onfalocele y encefalocele	
Endocrinopatía androgénica materna (tumores suprarrenales)	Masculinización de los fetos femeninos	
Diabetes materna con mal control glucémico	Aumenta el riesgo de una amplia variedad de anomalías congénitas; las anomalías cardíacas son las más comunes	
Aporte bajo de ácido fólico materno	Una mayor incidencia de defectos del tubo neural	
Fenilcetonuria materna	Aborto, microcefalia y discapacidad intelectual; riesgo muy alto en pacientes no tratados	
Inanición materna	Restricción del crecimiento intrauterino, aborto, defectos del tubo neural (experiencia de la hambruna holandesa)	

PATOLOGÍA	EFFECTOS FETALES	MOMENTO DE EXPOSICIÓN
Tabaquismo	Restricción del crecimiento fetal y muerte fetal. Aunque el riesgo de defectos es pequeño, pueden afectar el corazón y los grandes vasos, las extremidades, el cráneo, el sistema genitourinario, los pies, la pared abdominal, el intestino delgado y los músculos	

## Historia médica familiar

Siempre debe indagarse sobre:

- Trastornos hereditarios en ambos padres
- Enfermedades genéticas conocidas y sospechadas
- Malformaciones múltiples
- Discapacidad intelectual
- Trastorno del espectro autista
- Consanguinidad
- Antecedentes de muertes fetales y abortos recurrentes en familiares de 1<sup>er</sup> grado de consanguinidad
- Enfermedades hereditarias, autoinmunes o del metabolismo de proteínas
- Antecedentes quirúrgicos (incluida cirugía bariátrica)
- Antecedentes menstruales y ginecológicos

## Historia del actual embarazo

En este ítem es importante incluir si el embarazo es planeado, deseado, si fue un fallo de método anticonceptivo, si ha presentado alguna complicación previa a la visita de carácter médico.

Historial de viajes a zonas endémicas de patologías infecciosas, como zika, tuberculosis, malaria, fiebre amarilla, Chagas, etc.

### **Antecedentes psicosociales**

Indagar sobre barreras potenciales de cuidado, como:

- Deterioro cognitivo
- Discapacidad física, de lenguaje u otro problema de comunicación
- Dificultad de transporte
- Restricciones económicas y horarios de trabajo
- Salud mental y nivel de estrés: incluir en este caso si cuenta con red de apoyo, evaluando riesgo de depresión postparto por medio de herramientas previamente seleccionadas
- Calidad de vivienda y alimentación
- Antecedente o riesgo de violencia intrafamiliar o riesgo de acceso carnal violento
- Estado de los hijos anteriores: con quién viven y en qué condición de crianza o si fueron dados en adopción
- Cálculo de edad gestacional (EG) estimada y fecha probable de parto (FPP): este punto es vital ya que nos permitirá un manejo adecuado del embarazo y sus riesgos, para la sincronización de las intervenciones a realizar y el control de crecimiento fetal.

## Examen físico

Debe constar de puntos básicos como:

### Signos vitales

**Presión arterial (PA):** si se encuentra presión elevada: entre 130 a 139 mmHg (sistólica)/80 a 90 mmHg (diastólica). Cifras de hipertensión: > 140 mmHg (sistólica)/> 90 mmHg (diastólica). Debe buscarse en la historia de la paciente registros previos para documentar posible HTA crónica.

### Frecuencia cardíaca materna (FC)

### Frecuencia respiratoria (FR)

Peso y talla con cálculo de IMC que permita el adecuado asesoramiento de la ganancia de peso:

IMC ANTES DEL EMBARAZO	RANGO DE AUMENTO DE PESO (KG)	TASA DE AUMENTO DE PESO 2 <sup>DO</sup> Y 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (KG/SEMANA)
Bajo peso (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	12,5 a 18 kg	0,5 kg
Peso normal (18,5 a 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	11,5 a 16 kg	0,4 kg
Sobrepeso (25 a 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	7 a 11,5 kg	0,3 kg
Obesidad (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	5 a 7 kg	0,2 kg

No se aconseja **NUNCA** la pérdida de peso durante el embarazo.

**Altura uterina (AU):** debe concordar con las tablas de crecimiento acorde a la edad gestacional estimada.

**Frecuencia cardíaca fetal (FCF):** audible a partir de semana 12 con Doppler portátil.

Se recomienda que a la altura uterina y al peso materno se le realice seguimiento en una tabla donde podamos medir de forma subjetiva y correcta por medio de desviaciones estándar la adecuada ganancia o crecimiento.

Realizar examen mamario que permita detectar alteraciones tempranas o sospecha de malignidad.

### **Imágenes diagnósticas**

La importancia de las imágenes diagnósticas del 1er trimestre ha ido en aumento a medida que los equipos utilizados para realizar ecografía han ido alcanzando estándares más altos de definición de imagen, evaluación 3D y evaluación doppler fetal. Esto ha hecho que la ecografía se convierta en una herramienta necesaria para realizar con precisión no solo el cálculo de edad gestacional y tamizaje de cromosomopatías, sino también en el diagnóstico temprano de múltiples malformaciones que llevarán a intervenciones tempranas.

Su utilidad es:

- Medir EG: ante una menstruación irregular o falla de método anticonceptivo se presenta como una herramienta sumamente importante y precisa. Consideramos que tiene una precisión alta desde las 8 semanas hasta las 13,6 semanas mediante la medición de la longitud craneocaudal (LCC), reduciendo partos postérmino y partos prematuros o cesáreas iatrogénicas, y diagnósticos erróneos de alteraciones del crecimiento fetal.
- Detección de embarazo doble.
- Tamizaje de aneuploidias: síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau que llega junto con HC y hormonas

(PAPPA y sub-beta libre o factor de crecimiento placentario y sub-beta libre) llega hasta 95 %.

- Tamizaje de preclampsia, restricción de crecimiento
- Detección temprana de anomalías como:
  - Acrania/excencéfalia
  - Holoprocencefalia alobar
  - Encefalocele
  - Síndrome de tallo corporal y cordón corto
  - Megavejiga
  - Pentalogía de Cantrell
  - *Ectopia cordis*

Si bien no dedicaremos un apartado sólo a la detección de aneuploidias, microdeleciones y translocaciones por ADN fetal en sangre materna, nos pareció pertinente nombrarlo, ya que tiene una tasa de detección del 99,8 % de dichas patologías con una adecuada fracción de ADN fetal (> 4) en sangre materna. Si bien no es de aplicación generalizada hoy por hoy en nuestro país por su costo, es una herramienta muy útil ante tamizajes de alto riesgo que puedan requerir de un tamizaje con mayor sensibilidad antes del examen diagnóstico que es la punción.

### **Pruebas de laboratorio**

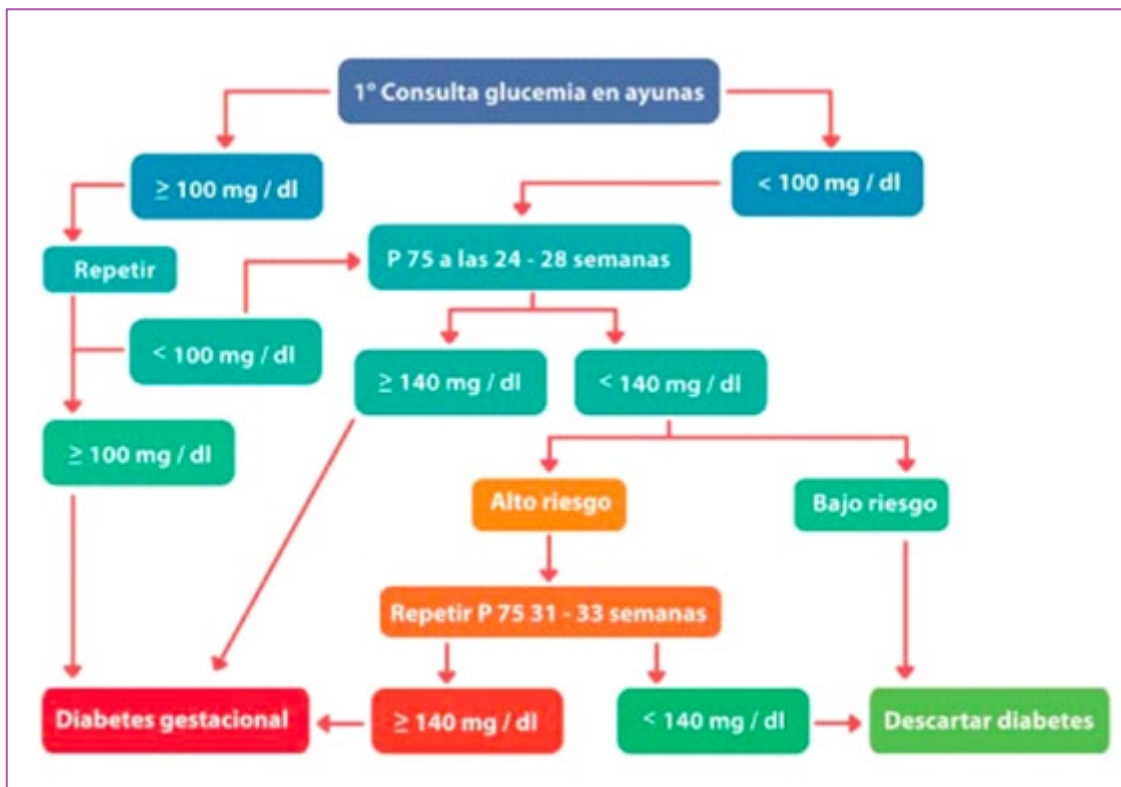
Confirmación de embarazo: en ausencia de hallazgos de imágenes o pruebas previas se debe solicitar una prueba de embarazo (subunidad beta gonadotropina coriónica humana, hCG, en sangre u orina).



### **Panel estándar de estudios de 1<sup>er</sup> trimestre:**

- Tipo ABO y RhD con Coombs indirecta.
- Hemograma: si presenta VCM bajo, así no presente anemia (< 11 Hb 1<sup>er</sup> trimestre y < 10,5 2<sup>do</sup> trimestre), debe evaluarse la ferritina. Algunos estudios refieren la importancia de la evaluación de los depósitos de ferritina desde la fase inicial así no se presenten anomalías en el hemograma. VCM < 80 sugiere talasemia y deberá indicar estudios adicionales.
- Inmunidad rubéola: si tiene conocimiento de inmunidad previa no realizar. Se realiza Ig M y G para rubéola.
- Inmunidad toxoplasma: si tiene conocimiento de inmunidad previa no realizar. Se realiza Ig M y G para toxoplasma. Si la misma presenta Ig M positiva en el momento deberá: antes de las 16 semanas: realizar test de avidéz para Ig G toxoplasma; después de las 16 semanas: realizar Ig A para toxoplasma. Además de realizar de forma preventiva el inicio del tratamiento con espiramicina hasta obtener dichos resultados. De dar avidéz baja en el caso de < 16 sem o Ig A positiva en > 16 sem, se deberá continuar tratamiento hasta final del embarazo y ordenar PCR en líquido amniótico para diagnóstico de patología fetal.
- Sedimento urinario y urocultivo.
- Detección HIV: es aconsejable en los países con bajos recursos y con marcada dificultad de movilidad la realización de pruebas rápidas de HIV dentro de la consulta de atención prenatal, debido al impacto que tiene el tratamiento temprano de la madre y la transmisión vertical. De no contarse con ella o en vista de la necesidad de verificación se enviará la prueba de laboratorio por Elisa, detección de anticuerpos tipo 1 y 2.

- Sifilis: igualmente que el HIV, las pruebas rápidas para *Treponema pallidum* son recomendadas en países pobres o con dificultades de movilidad por parte de la paciente. Si no se cuenta con ellas se deberá realizar una prueba no treponémica para su diagnóstico tipo VDRL o con la que se cuente para su diagnóstico o confirmación.
- Hepatitis B: se realiza prueba de Ag de superficie para hepatitis B (HBsAg), para prevención de la transmisión vertical en parto.
- Hepatitis C: a partir del 2020 la CDC recomienda la detección del virus de hepatitis C para la población general, excepto en entornos donde la prevalencia universal de VHC sea menor al 0,1%. Si por cuestiones logísticas dicho cribado universal no puede ser realizado se recomienda el cribado por factores de riesgo.
- Glucosa: debido a la naturaleza de la paciente que atendemos en nuestro país, es benéfico el uso del tamizaje universal de la glucosa en el primer control prenatal. Dicho tamizaje se hace hoy por hoy bajo las guías de manejo de la ALAD (ver imagen debajo).



Cabe anotar que si dicha paciente presenta IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, presenta diabetes mellitus gestacional previa, antecedente familiar en 1er grado de DM, síndrome de ovario poliquístico se aconseja sumar a la glucosa en ayunas una hemoglobina glicosilada.

- Chagas: al ser endémica de América Latina, debe ser practicada a las paciente de forma general en nuestro país, se considera importante siempre realizarla por dos métodos, IFI/ELISA por ejemplo.
- Papanicolau: para tamizaje de patología neoplásica cervical.

**Panel selectivo de acuerdo a poblaciones específicas:**

- Frotis de flujo vaginal: se debe considerar en pacientes sintomáticas o con factores de riesgo de presentar infecciones del tracto genital.

- Detección de inmunidad contra varicela: en caso de pacientes sin antecedentes de varicela previa a embarazo, sin vacunación y con alto riesgo de contagio (ejemplo: maestras jardineras), se recomienda documentar su inmunidad.
- Proteína en orina: se considera importante su cribado en pacientes con antecedentes de preeclampsia en anteriores embarazos, HTA crónica, alto riesgo de preeclampsia para tener un punto base, en caso de necesitar una prueba a futuro y no ir a realizar sobrediagnósticos a la paciente.
- Clamidia: se debe realizar a pacientes quienes presenten factores de riesgo de infecciones de transmisión sexual.
- Función tiroidea: tanto el hiper como el hipotiroidismo tienen efectos notables en el binomio madre-feto, por lo tanto las pacientes con síntomas de patología tiroidea o con antecedentes de relevancia de enfermedades autoinmunes o en familiares de 1er grado de consanguinidad con dicha patología deberían someterse a su diagnóstico apegándose a las guías actuales.
- Enfermedades infecciosas endémicas: se aconseja pruebas para enfermedades endémicas si se estuvo en zonas de alta infección de:
  - Zika: se debe realizar prueba a las 12 semanas post-exposición, independiente de los síntomas
  - Fiebre amarilla
  - Tuberculosis

No recomendados para la población general:

- COVID-19: no se debe realizar de forma rutinaria.
- Citomegalovirus: ACOG desaconseja la detección sistemática de citomegalovirus.

- Parvovirus B-19: no realizar a la población general, sólo a poblaciones de riesgo (ejemplo: maestras jardineras).

### Equipo multidisciplinario

Es importante realizar el manejo de la paciente embarazada de bajo y alto riesgo obstétrico por un equipo multidisciplinario que permita el adecuado abordaje de dichas pacientes; es común para toda la población de pacientes gestantes:

- **Nutrición:** una nutrición orientada a la adecuada ganancia de peso durante el embarazo impacta positivamente al binomio en múltiples patologías que pueden presentarse durante el desarrollo del embarazo. Las dietas orientadas por un profesional calificado versus las dietas sobreimpuestas han mostrado un mayor beneficio. Se recomienda por lo menos una visita al nutricionista durante el embarazo.
- **Psicología:** es importante una valoración por un profesional de la salud mental que permita el diagnóstico y abordaje de patologías previas, además que nos permita una adecuada detección de factores de riesgo para depresión postparto y *maternity blues*.
- **Odontología:** debe presentar al menos una visita durante el embarazo para evaluación de su salud bucal.
- **Perinatología** (medicina materno fetal): en caso de patologías de alto riesgo obstétrico de difícil manejo con trastornos crónicos o que necesiten intervención fetal, la paciente debe ser enviada a dicho especialista.
- **Consejería genética:** indicada en pacientes con mayor riesgo de trastornos/anormalidades fetales debido a posibles caracteres

hereditarios, en aquellas con muertes fetales previas o presentación de aneuploidias previas a repetición.

- **Trabajo social:** en caso de detección de riesgo alto psicosocial, dicho profesional deberá intervenir de manera integral para poder detectar factores que se puedan corregir y que impacten de manera positiva el desarrollo de la gestación.

## Alimentación y micronutrientes

Se recomienda que durante la gestación la paciente debe tener una alimentación balanceada, para asegurar la adecuada nutrición se aconseja que tenga los siguientes grupos alimentarios:

- Cereales y derivados
- Frutas y vegetales
- Lácteos
- Proteína animal y huevos
- Aceites vegetales (no grasa)
- Agua potable

Hay que tener en cuenta que a medida que la gestación evoluciona el requerimiento de energía es mayor llegando a ser de 300 Kcal/día en 2do y 3er trimestre. Es por ello que se debe recordar que el embarazo no es el momento para realizar restricciones energéticas ya que el catabolismo de las grasas pueden ser dañino para el feto.

En cuanto a los micronutrientes las recomendaciones que hoy por hoy fungen en las sociedades validadas en el país recomiendan:

- **Calcio:** necesario para la formación ósea del feto y el mantenimiento materno. En Argentina, una elevada proporción de mujeres en edad fértil y grávidas (94 y 88 %, respectivamente) no

consumen suficiente calcio, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS), por lo que se debe hacer énfasis en el consumo de leche, yogures y quesos que son las fuentes principales de este mineral. Si es posible recomiende productos descremados. Si bien no existe ningún artículo con peso estadístico alto, se refiere al calcio como un mecanismo de prevención de la preeclampsia. Dosis recomendada: 1.200 mg/día a partir de semana 14.

- **Hierro:** se recomienda suplemento de hierro + ácido fólico de forma rutinaria a todas las gestantes con embarazo de curso normal. Las pacientes con valores de hemoglobina (Hb) superiores a 14 g/dL no requieren dicha suplementación. Ingerir con una hora de diferencia con el calcio y con diferencia de dos horas con las comidas. Dosis recomendada: 300 mg/día.
- **Ácido fólico:** se recomienda la suplencia desde la consulta preconcepcional y hasta la semana 12 de embarazo para reducir el riesgo de tener un recién nacido con defectos del tubo neural (anencefalia o espina bífida). Dosis recomendada: 400 microgramos/día.
- No se recomienda suplencia de vitamina D y A.

## Atención prenatal del 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre

Estas atenciones subsecuentes se dirigen a la atención continua del estado de salud del binomio materno-fetal, con un asesoramiento sobre cuestiones que tengan que ver con el pre y posparto, siempre teniendo en cuenta la anticipación de problemas y su intervención y de esta forma impactar la morbilidad.

## Número de visitas

Como ya lo habíamos visto anteriormente, se considera que el número de visitas reducido en los controles se refleja en la falta de impacto de dichos controles en la paciente, por tanto es de vital importancia cumplir un número mínimo de visitas, en el caso de la primigestas sin patologías agregadas 10 visitas y en las multíparas sin patologías agregadas 7 visitas, recomendación del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE). Este esquema es el más aceptado en Latinoamérica ya que tiene en cuenta las limitaciones de tiempo y costo de la sociedad y la falta de eficacia comprobada de las visitas prenatales frecuentes *versus* este enfoque en múltiples estudios aleatorizados.

Por otra parte, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda 16 visitas en total distribuidas de la siguiente manera:

- **Nulíparas sin complicaciones:**
  - Cada 4 semanas hasta semana 28
  - Cada 2 semanas desde semana 28 a las 36
  - Cada semana hasta el parto
- **Multíparas sin complicaciones:** pueden incurrir con número de citas menor llegando hasta 10 visitas

Se considera que los embarazos de alto riesgo sin patología en la gestación actual deben cumplir con el esquema recomendado por la ACOG para un seguimiento estrecho. Por otra parte, aquellas pacientes que incurrir en una patología específica deberán ser atendidas tantas veces como sea necesario y demande la patología en cuestión.

Se debe tener presente que si alguna de las visitas concurre con un episodio de alguna patología que no permita realizarla, como es el caso



del COVID-19, debe ser reprogramada posterior al periodo de aislamiento que aplique.

### **Signos y síntomas de relevancia**

Así como en el primer trimestre se le presta especial atención al sangrado y dolor abdominal como principal signo de alarma, en el 2do y 3er trimestre es importante educar a la paciente sobre los signos de alarma a los cuales deberá prestar atención como:

- Sangrado vaginal
- Leucorrea, amniorrea
- Disminución de actividad fetal subjetiva
- Signos y síntomas de parto pretérmino (dolor abdominal, sensación de calambres o contracciones, etc.)
- Signos y síntomas de patología que incurren con vasoespasmo cerebral como la preeclampsia (cefalea, fosfenos, acúfenos, dolor epigástrico)

### **Valoración de la salud mental**

Como ya lo habíamos dicho anteriormente existe ya un consenso de la necesidad de la evaluación por lo menos en una ocasión de síntomas de depresión y ansiedad utilizando herramientas válidas para dicho proceso, como la escala de Edimburgo. Si dicha valoración no se ha realizado, debería hacerse en el transcurso del 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre.

## Entrevista de la paciente gestante

En dicha entrevista se indagará sobre las novedades presentadas desde el último control, se preguntará por los signos y síntomas cardinales de complicaciones, viajes recientes a zonas de exposición de infecciones, factores estresantes y percepción de movimientos fetales.

## Examen físico

### Signos vitales

- PA: la presión disminuye levemente en 2do trimestre y luego aumenta levemente a término en embarazos normales
- FC
- FR
- FCF
- Peso: debe realizarse el seguimiento de la ganancia de peso como ya fue expuesto anteriormente
- Evaluación del crecimiento fetal: puede realizarse ya sea por la medición de la AU o por medio de ecografías (estas son especialmente útiles en caso de pacientes gestantes con riesgo de restricción de crecimiento intrauterino)
- Evaluación de percepción de movimientos
- Maniobras de Leopold en 3<sup>er</sup> trimestre para evaluar la presentación y situación fetal

Estas evaluaciones conjuntas detectan hasta el 50 % de los fetos con alteraciones de crecimiento, previenen 70 % de las eclampsias al presentar detección temprana de la preeclampsia e identifica el 80 % de las presentaciones podálicas antes del trabajo de parto.

## **Imágenes diagnósticas**

Se considera que, como mínimo, para impactar positivamente el proceso de gestación durante el embarazo debe realizarse dos ecografías más, aparte de la llamada ecografía de tamizaje del primer trimestre, estas son:

- **Ecografía de semana 20 a 22** (ecografía scan fetal o ecografía de detalle): dicha ecografía tiene como finalidad la evaluación posterior a la finalización de la organogénesis de todas las partes de la anatomía fetal, donde se pueden detectar malformaciones, marcadores de aneuploidias, signos de patologías. Reevaluar tamizaje de aneuploidias por marcadores específicos del trimestre, al igual que un tamizaje más certero del riesgo de patologías placentarias. Evaluación de crecimiento fetal y detección de restricciones de crecimiento tempranas.
- **Ecografía de semana 30 a 36** (ecografía de evaluación de peso fetal): esta ecografía pretende evaluar la evolución de peso fetal, para la detección de restricciones de crecimiento. Si bien también sirve para evaluar algunas zonas anatómicas, su estudio en este momento es mucho más limitado.

## **Casos especiales**

Tamizaje de incompetencia cervical: hoy por hoy y después de múltiples ensayos aleatorizados, se ha encontrado que dicho tamizaje ha impactado de forma significativa la presentación del parto pretérmino con el tratamiento con progesterona vaginal. Si bien ninguno de los estudios tiene pruebas suficientes que avalen una política de tamizaje universal, sí debe ser aplicado a las pacientes con factores de riesgo de parto pretérmino entre las semanas 16 y 24.

## Exámenes de laboratorio

Panel estándar de estudios del 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre:

- VIH
- Sífilis
- Hepatitis B (en el 3<sup>er</sup> trimestre)
- Chagas (en el 3<sup>er</sup> trimestre)
- Toxoplasmosis (en 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre)
- Coombs indirecto: en el caso de pacientes Rh negativa (2<sup>do</sup> trimestre y a término)
- Hemograma (2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre)
- Curva de tolerancia a la glucosa: si bien en la mayoría de la población solo se requiere del tamizaje de semana 24 a 28, es importante aclarar que hay casos específicos donde puede llegar a requerirse en tiempos distintos, como: semana 16-18: se considera pertinente realizar un tamizaje temprano en las pacientes que presentan historial de diabetes gestacional previa, obesidad tipo 3 (mórbida) o aquellas que fueron sometidas a *by pass* gástrico; semana 30-33: se realizará a aquellas pacientes que presentan factores de riesgo para diabetes o en quienes la prueba de tolerancia a la glucosa de semana 24-28 haya tenido resultados en límites superiores. Cabe anotar que hoy por hoy en la Argentina seguimos utilizando las guías de la ALAD, donde se realiza una toma de la muestra en ayunas y una segunda toma a las dos horas para dicho tamizaje. En Estados Unidos y Europa se realiza una prueba de tamizaje con tres resultados (en ayunas, a la hora y a las dos horas). Dicha prueba tiene puntos de corte más estrictos que puede aumentar su sensibilidad, pero trae consigo

el inconveniente de un mayor sobrediagnóstico de dicha patología que trae consigo todos los cambios y angustias para la paciente.

- Sedimento urinario (3<sup>er</sup> trimestre)
- Urocultivo (2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre)
- Detección de estreptococo del grupo B (entre las 35 y 37 semanas)

## Vacunación

Cuando se habla de la vacunación debemos tener presente:

**Contraindicada:** cuando existen pruebas directas o fuerte verosimilitud biológica que sugiere que el riesgo de eventos adversos es grave y elevado.

**Virus vivos atenuados:** en caso de aplicación, explicar a la madre el riesgo teórico.

**Precaución:** cuando no hay pruebas en su apoyo, pero hay cierta verosimilitud biológica o falta de datos para apoyar la seguridad.

**Recomendada:** cuando todas las mujeres embarazadas pueden o deben vacunarse. La elección de la vacuna debe garantizar la ausencia de efectos adversos que puedan complicar la salud de la madre o la adecuada evolución del embarazo.

- DT (doble adultos – difteria y tetanos): previene tétanos neonatal. Recomendada en semana 16.
- DTpa (triple bacteriana acelular-toxoide diftérico, toxoide tetánico, toxina pertusis): previene coqueluche. Recomendada en semana 26, si no tiene inmunización previa para tétanos a partir de la semana 20.
- Vacuna antigripal: en otoño/invierno. Recomendada a partir de la semana 22 a 29.

En el puerperio, la doble viral (rubéola y sarampión): previene síndrome de rubéola congénita.

Cabe anotar que tanto las vacunas inactivas como de virus vivos pueden ser aplicadas en la lactancia.

### **Otras**

- Hepatitis A: en caso de riesgo epidemiológico se indicará la vacuna durante el embarazo. El esquema completo son dos dosis separadas por 6 meses como mínimo entre cada dosis.
- Hepatitis B: quienes hayan tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, enfermedades de transmisión sexual, adictas a drogas, pareja sexual HBs Ag positiva, *deben* ser vacunadas.
- COVID-19: se considera que dicha vacuna puede ser aplicada a toda mujer gestante que no cuente con esquema de vacunación completo a partir de las 12 semanas de gestación. Hoy por hoy se considera como la más segura debido a sus estudios ya avanzados en gestantes, la vacuna producida por la farmacéutica Pfizer.
- Inmunoglobulina anti-D: si bien dicho medicamento no es una vacuna se puso en este apartado porque para muchas pacientes es percibido como tal. Su aplicación en la semana 28 es de vital importancia en aquellas pacientes Rh negativas, con Coombs indirecto del 2do trimestre negativo. Posteriormente, en el puerperio dicha dosis debe ser repetida en las primeras 72 horas del puerperio en caso de recién nacido sea positivo y el Coombs continúe negativo.

## Monitoreo fetal anteparto

El monitoreo fetal electrónico (MFE) fue introducido en la década del 70 y representó un avance en el control de la salud fetal. El MFE puede ser utilizado en el período anteparto e intraparto en embarazos tanto de bajo como de alto riesgo obstétrico, siempre teniendo como finalidad la evaluación del bienestar fetal. En el caso del monitoreo anteparto sin stress (NST), definimos como reactivo o tranquilizador aquel que cursa con un trazado categorizado como tipo 1:

- Línea base con FCF entre 110 a 160 lat/min
- Variabilidad moderada: aquella que oscila con un rango de amplitud entre 5 a 25 latidos minuto
- Aceleraciones: deben ser mayores a 15 latidos por minuto a partir de la línea base y debe durar aproximadamente 15 segundos
- No debe presentar desaceleraciones

Si bien no hay un consenso claro de cuándo iniciarlo en pacientes sin patología obstétrica definida, queda más que claro el beneficio de por lo menos un monitoreo fetal anteparto entre las semanas 36 a 40 de gestación y un nuevo monitoreo al ingreso hospitalario en el momento del trabajo de parto.

## Cursos de orientación a la embarazada

A partir de múltiples estudios se han documentado el impacto positivo que tiene la asistencia a cursos dictados por personal capacitado (obstétrica/médico familiarista/obstetra) tanto en el desarrollo de la gestación como lo que tiene que ver con el momento del parto, el puerperio y la lactancia. Es por ello que se debe incitar a la asistencia a los cursos durante el transcurso del 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre de gestación,

sirviéndonos de herramientas para disminuir la ansiedad e incertidumbres de la paciente.

### Casos de salud especiales

- Paciente Rh negativo con episodio de sospecha de sensibilización (incluye postaborto), con Coombs previo negativo se debe administrar en 1<sup>er</sup> trimestre una dosis mayor a 100 mcg de inmunoglobulina anti D IM. En 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre, una dosis no menor a 250 mcg de inmunoglobulina anti-D.
- Paciente con riesgo elevado por tamizaje del 1er trimestre o antecedentes (personales o familiares de preeclampsia): a partir del ensayo ASPRE, se demostró el impacto positivo que tiene la ingesta de ácido acetilsalicílico a dosis de 150 mg/día desde semana 16 hasta semana 35 en pacientes con alto riesgo de preeclampsia ya bien sea por antecedentes personales o por tamizaje de preeclampsia de 1er trimestre (promedio de IP de uterinas > P95). Es por esto que es de vital importancia la identificación de factores de riesgo temprana que permita iniciar un manejo precoz con dicho recurso que impacte positivamente a estas pacientes.
- Paciente con emesis gravídica: se recomienda para reducciones de náuseas y emesis hasta la semana 20 tratamientos que incluyan jengibre, vitamina B6, y en algunos casos antihistamínicos.
- Pacientes con reflujo/epigastralgia: se sugiere el uso de antiácidos en aquellas gestantes en quienes la pirosis siga siendo un problema que modifique la dieta y calidad de vida.



- Pacientes con estreñimiento: prescribir dieta rica en fibra y agua, si no se obtiene un resultado satisfactorio se podrá acudir al uso de laxantes considerando previamente sus posibles efectos secundarios.
- Paciente con hemorroides: se considera que impacta favorablemente su sintomatología una dieta adecuada, sumada de ser necesario a tratamiento tópico con cremas antihemorroidales. *Se contraindica el uso de rutósidos durante el embarazo.*
- Paciente con síndrome varicoso: se recomienda el uso de medias de compresión para mejora de los síntomas.
- Paciente con dolor lumbar: se recomienda informar sobre el ejercicio en el agua, la fisioterapia con clases individuales o grupales orientadas al cuidado de la espalda.
- Paciente con pubalgia: se sugiere remisión a fisioterapia para practicar intervenciones que disminuyan la misma, el uso de algunos tipos de faja con suspensorio del abdomen ayudan a mejorar sus síntomas.
- Paciente con síndrome de túnel del carpo: se debe dar a conocer a la paciente lo común que puede llegar a ser y tratarse de forma multidisciplinaria para mejoría de sus síntomas.

### **Recomendaciones especiales**

Viajes en auto y avión: informar a la mujer embarazada sobre el uso adecuado del cinturón de seguridad. Si bien no hay una indicación actual clara, se recomienda informar a la embarazada que los viajes aéreos de larga distancia podrían asociarse a trombosis venosa. El mejor momento

para viajar es entre la semana 14 y 28 de gestación, siempre teniendo en consideración movilidad corporal e hidratación adecuada.

## Bibliografía

- ACOG Committee Opinion No. 518: Intimate partner violence. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):412-417. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318249ff74>>
- ACOG Committee opinion no. 554: reproductive and sexual coercion. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):411-415. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000426427.79586.3b>>
- ACOG Committee Opinion No. 757: Screening for Perinatal Depression. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):e208-e212. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002927>>
- AGTEN KA, XIA J, SERVANTE JA, ET AL. Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD014698. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd014698>>
- ALEXANDER GR, KOTELCHUCK M. Evaluación del papel y la eficacia de la atención prenatal: historia, desafíos y direcciones para futuras investigaciones. Informes de salud pública, 2001.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON HEALTH CARE FOR UNDESERVED WOMEN. ACOG Committee Opinion No. 343: psychosocial risk factors: perinatal screening and intervention. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):469-477. <<https://doi.org/10.1097/00006250-200608000-00046>>
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS; COMMITTEE ON GENETICS; SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-e69. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004084>>
- ARROSI S. Proyecto para el Mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Argentina. Revisión técnica OPS/OMS. Buenos Aires, primera edición, 2008.

- BARCLAY L, VEGA C. CDC Issues Guidelines for Preconception Care of Women CME/CE News. Release Date: March 12, 2007
- BARRERA CM, POWELL AR, BIEMANN CR, ET AL. A Review of Prenatal Care Delivery to Inform the Michigan Plan for Appropriate Tailored Healthcare in Pregnancy Panel. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):603-615. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004535>>
- BLACKWELL S, LOUIS JM, NORTON ME, ET AL. Reproductive services for women at high risk for maternal mortality: a report of the workshop of the Society for Maternal-Fetal Medicine, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the Fellowship in Family Planning, and the Society of Family Planning. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):B2-B18. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.008>>
- BOELIG RC, SACCONI G, BELLUSSI F, BERGHELLA V. MFM guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100106. <<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100106>>
- CARTER EB, TUULI MG, CAUGHEY AB, ET AL. Number of prenatal visits and pregnancy outcomes in low-risk women. *J Perinatol.* 2016;36(3):178-181. <<https://doi.org/10.1038/jp.2015.183>>
- CATLING CJ, MEDLEY N, FOUREUR M, ET AL. Group versus conventional antenatal care for women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD007622. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007622.pub3>>
- CENTRES FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION (CDC). Department of Health & Human Services. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. October 1998 (Updated May 2007).
- DARREN F, DONALD JD. Fetal Assessment During Pregnancy. Division of Maternal – Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Health Science Center at San Antonio; 2009.
- DEVOE LD. Antenatal fetal Assessment: Contraction Stress Test, Nonstress Test, Vibroacoustic Stimulation, Amniotic Fluid Volume, Biophysical Profile, and Modified Biophysical Profile--An Overview. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):247-252. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.005>>
- DI RENZO GC, BARTHA JL, BILARDO CM. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):537-542. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.009>>

- DOWNE S, FINLAYSON K, TUNÇALP Ö, METIN GÜLMEZOĞLU A. What matters to women: a systematic scoping review to identify the processes and outcomes of antenatal care provision that are important to healthy pregnant women. *BJOG*. 2016;123(4):529-539. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13819>>
- DOWSWELL T, CARROLI G, DULEY L, ET AL. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD000934. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000934.pub3>>
- DOWSWELL T, CARROLI G, DULEY L, GATES S, METIN GÜLMEZOĞLU A, KHAN-NEELOFUR D, PIAGGIO GG. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000934. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000934.pub2>>
- DYER J, LATENDRESSE G, COLE E, COLEMAN J, ROTHWELL E. Content of First Prenatal Visits. *Matern Child Health J*. 2018;22(5):679-684. <<https://doi.org/10.1007%2Fs10995-018-2436-y>>
- EAST CE, BIRO MA, FREDERICKS S, LAU R. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD000198. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000198.pub3>>
- FAWOLE B, HOFMEYR GJ. Maternal oxygen administration for fetal distress. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000136. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000136>>
- FESCINA RH; DE MUCIO B; DIAZ ROSSELLO JL; MARTÍNEZ G; ABREU M; CAMACHO V; SCHWARCZ R. Salud sexual y reproductiva - Guía para el Continuo de Atención de la Mujer y el Recién Nacido focalizadas en APS. Organización Panamericana de la Salud. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva-CLAP/SMR Montevideo – Uruguay; 2008.
- IDF CLINICAL GUIDELINES TASK FORCE. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
- INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT. Health Care Guideline: Routine Prenatal Care; Twelfth Edition; August 2008.
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Y EXCELENCIA CLÍNICA. Atención prenatal: atención de rutina para la mujer embarazada sana. <[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)>
- KARIM JN, ROBERTS NW, SALOMON LJ, PAPAGEORGHIOU AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and

- factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):429-441. <<https://doi.org/10.1002/uog.17246>>
- KAUNITZ AM, SPENCE C, DANIELSON TS, ET AL. Perinatal and maternal mortality in a religious group avoiding obstetric care. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(7):826-831. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90457-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90457-5)>
- KILPATRICK SJ, PAPILE L (Eds). Comité de Feto y Recién Nacido de la Academia Estadounidense de Pediatría y Comité de Práctica Obstétrica del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos. Directrices para la atención perinatal, 8.º ed. 2017.
- KLERMAN LV, RAMEY SL, GOLDENBERG RL, ET AL. A randomized trial of augmented prenatal care for multiple-risk, Medicaid-eligible African American women. *Am J Public Health.* 2001;91(1):105-111. <<https://doi.org/10.2105/ajph.91.1.105>>
- LARGUIA M, GONZÁLEZ MA, SOLANA C, BASUALDO MN, DI PIETROANTONIO E, BIANCULLI P, ESANDI ME. Maternidad Segura y Centrada en la Familia [MSCF] Conceptualización e Implementación del Modelo. Primera edición, Marzo 2001. Argentina.
- LINDEN K. Expanding the concept of safety in antenatal care provision. *Lancet.* 2021;398(10294):4-5. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00785-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00785-6)>
- MALOUF R, REDSHAW M. Specialist antenatal clinics for women at high risk of preterm birth: a systematic review of qualitative and quantitative research. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17:51.
- MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Consejerías en Salud Sexual y Salud Reproductiva. Propuesta de diseño, organización e implementación. Documento de trabajo. Septiembre 2010.
- MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Métodos Anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud. Marzo 2012.
- MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Enfermedad Hemolítica Perinatal. Control Inmunoematológico y Profilaxis: Recomendaciones para el equipo Perinatal. Primer Edición. Agosto 2010
- MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría. Capítulo V: Evaluación nutricional de la embarazada. Primera edición. Buenos Aires 2009. pp. 83-92.
- MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas.

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES. Programa Materno Infantil: Guía de Procedimientos para el Control del Embarazo Normal y la Atención del Parto de Bajo Riesgo.

MOLLER AB, PETZOLD M, CHOU D, SAY L. Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e977-e983. <[https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(17\)30325-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(17)30325-x)>

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Ginebra, 2016. <[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/)>

OTA E, DA SILVA LOPES K, MIDDLETON P, ET AL. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009599. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd009599.pub2>>

Preparación Integral para la Maternidad: guía para el trabajo de equipos de salud interdisciplinarios. Segunda edición. Mayo de 2005.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. Proceedings of the Preconception Health and Health Care Clinical, Public Health, and Consumer Workgroup Meetings. Atlanta, Georgia June 27–28, 2008. <[www.publichealth.gc.ca](http://www.publichealth.gc.ca)>

ROBBINS C, MARTOCCI S. Timing of Prenatal Care Initiation in the Health Resources and Services Administration Health Center Program in 2017. *Ann Intern Med*. 2020;173(11 suppl):S29. <<https://doi.org/10.7326/m19-3248>>

ROSEN MG, MERKATZ IR, HILL JG. Caring for our future: a report by the expert panel on the content of prenatal care. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):782-787.

SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE (SMFM), LAPPEN JR, PETTKER CM, LOUIS JM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #54: Assessing the risk of maternal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):B2-B15. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.006>>

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, BIBBINS-DOMINGO K, GROSSMAN DC, CURRY SJ, DAVIDSON KW, EPLING JR JW, GARCÍA FAR, KEMPER AR, KRIST AH, KURTH AE, LANDEFELD CS, MANGIONE CM, PHILLIPS WR, PHIPPS MG, PIGNONE MP, SILVERSTEIN M, TSENG CW. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive

Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-189.  
<<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>>

VILLAR J, FARNOT U, BARROS F, ET AL. A Randomized Trial of Psychosocial Support during High-Risk Pregnancies. *N Engl J Med*. 1992;327:1266. <DOI: [10.1056/NEJM199210293271803](https://doi.org/10.1056/NEJM199210293271803)>

WILSON RD, GENETICS COMMITTEE. Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(1):57-64.  
<[https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34774-0](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34774-0)>



# Evaluación de salud fetal anteparto

**LUCÍA VÁZQUEZ**

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

**MÓNICA ERMINI**

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

## Resumen

La evaluación de salud fetal anteparto tiene un objetivo claro que es reducir la incidencia de muerte fetal. La evaluación del bienestar fetal se lleva a cabo a través de la vigilancia de la salud fetal. Sin embargo, la vigilancia de la salud fetal se ha impuesto en la práctica obstétrica sin un sustento científico demostrado y actualmente se pone en duda que su incorporación mejore los resultados perinatales en la población general. Nuestro objetivo será nombrar y evaluar en base a la mejor evidencia científica las distintas herramientas disponibles para evaluar la salud fetal. Estos estudios están incorporados actualmente en la vigilancia obstétrica, optimizando la identificación de los fetos con mayor riesgo de morbimortalidad perinatal.

## Palabras clave

Salud fetal; vigilancia fetal; morbimortalidad fetal; morbimortalidad perinatal.



## ¿A qué nos referimos cuando hablamos de salud fetal?

Uno de los objetivos principales de la atención obstétrica es la prevención de las complicaciones materno-fetales. Nuestra capacidad para evaluar el estado fetal, así como el manejo y control gestacional, ha mejorado notablemente en los últimos años. Esto ha sucedido básicamente gracias a la evolución de la tecnología, así como a la mayor comprensión de la fisiología materno-fetal.

El objetivo principal del control fetal anteparto es el de identificar los fetos que tengan mayor riesgo de morbilidad anteparto o neonatal. La detección precoz de estos fetos haría posible la planificación de estrategias dirigidas a limitar estas complicaciones.

Si intentamos definir a qué nos referimos cuándo hablamos de salud fetal, la definición actual de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad) presenta serias limitaciones operativas cuando se intenta aplicar al feto. A diferencia de lo que ocurre en el niño o en el adulto, los aspectos psíquicos y sociales son, en ellos, difíciles de aplicar en forma directa. Por ello, resulta más operativo definir la salud en el feto como «la capacidad de desarrollar el propio potencial personal y responder en forma positiva a los retos del ambiente» (OMS, 1985). Así, la salud fetal se reduce operativamente más a un aspecto biológico y a su ambiente directo (la madre) y, a través de ella, al resto de los componentes biopsicosociales de la salud.<sup>(1)</sup>

La salud fetal se asienta sobre tres pilares básicos:

- Crecimiento o aumento de la masa corporal
- Vitalidad: facultad para mantener la homeostasis

- Madurez: desarrollo de la capacidad funcional para subsistir en la vida intrauterina y luego en la extrauterina.

El feto como paciente es un concepto reciente. También lo es la incorporación de actividades destinadas a vigilar y establecer su estado de salud dentro del control prenatal. El control de la frecuencia cardíaca fetal, el desarrollo de la bioquímica y la medición de concentraciones de distintas sustancias (hormonales y otras), la realización de procedimientos invasivos (amniocentesis) que permitieron disponer de materiales biológicos provenientes del medio que rodea al feto durante su vida intrauterina, y lo más actual y con el mayor impacto, las técnicas no invasivas de diagnóstico por imágenes, que aportan un conocimiento sobre la unidad materno-feto-placentaria, nos pueden describir el funcionamiento global de la misma, pero no reflejan sus innumerables y complejos procesos.<sup>(1)</sup>

El objetivo primordial es considerar que el feto y su madre son los pacientes que debemos controlar a lo largo del embarazo y en el trabajo de parto. Los médicos obstetras tenemos claro que nuestra llegada a este paciente es difícil y muchas veces equivocada. La correcta evaluación fetal, la necesidad de contar con exámenes que aporten sensibilidad es la base de nuestro trabajo diario, sobre todo porque a partir de estos estudios podremos hacer una correcta toma de decisiones.

## ¿Cómo definir, entonces, la vigilancia fetal?

La vigilancia fetal es la recolección sistemática, continua, oportuna y confiable de información relevante y necesaria sobre algunas condiciones de salud del feto.

El análisis e interpretación de los datos debe proporcionar bases para el asesoramiento y la toma de decisiones clínicas. Este tipo de actividades, de acuerdo con el enfoque, extensión, profundidad y oportunidad, puede tener objetivos relacionados con:

- Prevención
- Tamizaje
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Seguimiento
- Tratamiento

En el año 2000, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definió como el objetivo primario de la vigilancia fetal anteparto la prevención de la muerte fetal. Se debería agregar, dentro de este objetivo, el de mejorar la supervivencia y la calidad de vida del recién nacido a través del diagnóstico precoz y la intervención oportuna.

Las diferentes formas de vigilancia de la salud fetal se basan en el concepto de que el crecimiento, la vitalidad (frecuencia cardíaca fetal, nivel de actividad, tono muscular) y el volumen del líquido amniótico son predictores sensibles de hipoxemia y acidosis.<sup>(1)</sup>

El tipo de resultados materno fetales desfavorables varían en las distintas sociedades. Los países en vías de desarrollo tienen mayor frecuencia, dado que las infecciones, las patologías clínicas y las afecciones dependientes del estado socioeconómico, alfabetización materna y la atención prenatal son causales de un mal resultado. **DI MARIO** y cols. realizaron una revisión sistemática de estudios publicados sobre factores de riesgo de muerte fetal, encontrando asociaciones

estadísticamente significativas entre un factor de riesgo y la ocurrencia de muerte fetal, calculando el PAF (la proporción de casos que ocurren en la población total que se evitaría si se eliminara la exposición). Los factores de riesgo para la muerte fetal con una PAF superior al 50 % fueron la sífilis materna, la corioamnionitis, la desnutrición materna, la falta de atención prenatal y la desventaja socioeconómica materna.<sup>(2)</sup>

Cuanto más estudios representativos de la salud fetal tengamos, y estos sean adaptados al lugar donde trabajamos, tomaremos mejores decisiones sobre el momento del nacimiento, minimizando los malos resultados perinatales y la prematuridad iatrogénica.

## ¿Dónde se insertan las actividades de vigilancia fetal en la medicina perinatal?

El control prenatal consiste en un proceso multifacético de actividades que involucran la identificación de factores o situaciones que ponen en mayor riesgo a la madre o al feto de sufrir daño, y su eliminación o atenuación permitiría tomar intervenciones efectivas y oportunas, de manera tal de obtener los mejores resultados. Sin embargo, la contribución específica del control prenatal para lograr reducir la morbilidad materna y perinatal se ha puesto en duda.

A la luz de los conocimientos actuales, los grandes problemas obstétricos (parto prematuro, rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento, preeclampsia, etc.) constituyen síndromes que pueden ser causados por más de un mecanismo o etiología; muchos de ellos presentan una fase preclínica prolongada durante la cual es posible predecir su aparición y aún realizar intervenciones preventivas.

En respuesta a estas observaciones, se está planteando un cambio de paradigma basado en la capacidad de predecir los resultados adversos materno fetales en el primer trimestre de la gestación. En este nuevo esquema, la mayor parte de las actividades se concentran en el primer trimestre, a fin de estratificar a las pacientes embarazadas según este riesgo y ofrecerles una estrategia de seguimiento «ajustada a sus necesidades», que tenga objetivos bien definidos y que permita mejorar los resultados obstétricos mediante intervenciones tempranas.

A lo largo de este capítulo nuestro objetivo será nombrar y evaluar en base a la mejor evidencia disponible los procedimientos diagnósticos de la salud fetal que permitan la identificación de los fetos que tengan mayor riesgo de morbimortalidad anteparto y neonatal, incorporando parte de nuestra experiencia de la vida obstétrica.

Una estrategia para mejorar el rendimiento diagnóstico de los tests dirigidos a la evaluación de la salud fetal es seleccionar a la población gestante donde el riesgo de pérdida fetal intra-útero anteparto e intraparto esté aumentado.<sup>(3)</sup>

La selección de una población de riesgo y su adecuado control, tanto durante el embarazo como durante el trabajo de parto, nos permitirá prevenir gran parte de los 3,2 millones de mortinatos anuales que ocurren en el mundo, y al mismo tiempo minimizar las cifras de morbilidad materna y neonatal.

## Indicaciones de vigilancia de la salud fetal

Como mencionamos previamente, el objetivo de la vigilancia de la salud fetal es reducir la incidencia de muerte fetal. Sin embargo, debido a que no siempre conocemos el motivo por el cual cierta condición clínica

aumenta el riesgo de muerte fetal, así como tampoco la vigilancia de la salud fetal ha podido demostrar una mejoría en los resultados perinatales, es muy difícil crear una lista de patologías o condiciones para las cuales la vigilancia de la salud fetal estaría indicada.

ACOG planteó en su último boletín que las condiciones fetales o maternas que se relacionen con un riesgo de muerte fetal de 0,8 a 1 por 1.000 o un OR > 2 requieren una vigilancia de la salud fetal más estricta.

En el grupo seleccionado como alto riesgo se sugiere iniciar la vigilancia de la salud fetal alrededor de las 32 semanas. Esto puede modificarse para edades gestacionales más precoces cuando se asocian distintas entidades clínicas que suman riesgo y el beneficio del nacimiento podría darse antes.

Dado que los tests de vigilancia de salud fetal presentan una alta tasa de falsos positivos y un bajo valor predictivo positivo, un resultado anormal en cualquiera de ellos nos obliga a valorar la salud fetal con otro test adicional. Cualquier decisión que tenga como resultado final el nacimiento debe ser tomada en conjunto, considerando los tests realizados, los antecedentes maternos y fetales, así como la edad gestacional.

No existen *trials* que hayan valorado la frecuencia de los tests de vigilancia fetal. Si la madre se encuentra estable clínicamente y los tests realizados presentan resultados reaseguradores, en principio los controles podrían ser realizados en forma semanal. Si existen condiciones que implican alto riesgo la frecuencia de los controles debe ser mayor. Así como también un cambio agudo en las condiciones del binomio madre-hijo, nos conduce a reevaluar la salud fetal con más frecuencia.

El riesgo de muerte fetal aumenta significativamente en las últimas semanas del embarazo. Este riesgo se encuentra claramente modificado

por algunas condiciones maternas. Considerando que los estudios de vigilancia fetal no han demostrado eficacia en la prevención de muerte fetal y teniendo en cuenta los resultados del estudio ARRIVE, el nacimiento alrededor de la semana 39 como máximo debe ser considerado en estas situaciones, siempre y cuando el momento de finalización no haya sido previo.

Cuando existen múltiples indicaciones para iniciar vigilancia de la salud fetal, el momento de inicio y su frecuencia debe ser individualizado en cada caso. Resulta muy importante que exista un asesoramiento adecuado y que la toma de decisiones sea compartida entre la paciente y el médico, especialmente cuando se inician controles de salud fetal en edades gestacionales muy precoces o en fetos con malformaciones estructurales o genéticas, donde la visión de un equipo multidisciplinario e integrado mejoran los resultados.<sup>(4)</sup>

## **Factores de riesgo maternos y fetales con indicación de vigilancia fetal<sup>(3, 4)</sup>**

Complicaciones obstétricas:

- Antecedentes obstétricos. Período intergenésico
- Gestación cronológicamente prolongada
- Restricción de crecimiento fetal
- Hipertensión arterial
- RPMO
- Gestación gemelar
- Isoinmunización Rh
- Colestasis intrahepática
- Alteraciones en volumen de líquido amniótico

- Malformación fetal
- Anomalía cromosómica
- Infección feto-materna
- Anomalías de implantación placentaria
- Anomalías placentarias, vasa previa, hematoma placentario, coriangioma placentario
- Amenaza de parto pretérmino

Patologías maternas de base que aumentan el riesgo de la gestación:

- Diabetes materna
- Alteraciones endocrinológicas
- Hipertensión crónica
- Enfermedad cardíaca materna
- Enfermedad renal materna
- Enfermedades autoinmunes
- Trombofilias
- Infecciones maternas

Factores epidemiológicos que hacen a la población materna de alto riesgo:

- Edad materna avanzada (mayor de 35 años)
- Obesidad materna
- Consumo de tabaco, alcohol, drogas ilícitas
- Malnutrición
- Raza negra
- Nivel socioeconómico y cultural bajo



## ¿Con qué herramientas contamos para la vigilancia de salud fetal?<sup>(5)</sup>

- Valoración materna de movimientos fetales
- Test basal o monitorización fetal no estresante
- Prueba de la oxitocina
- Estimulación vibroacústica fetal
- Perfil biofísico fetal
- Evaluación hemodinámica Doppler

### Valoración materna de movimientos fetales

Una disminución en la percepción de movimientos fetales puede preceder a la muerte fetal, en algunos casos con varios días de evolución. Este es el motivo por el cual existe el conteo de movimientos. Un meta-análisis (que incluyó cinco estudios randomizados y más de 45.000 pacientes) no encontró diferencias en resultados perinatales, entre las pacientes que realizaron conteo de movimientos y aquellas que no lo hicieron. La incidencia de muerte perinatal fue 0,54 % en el grupo conteo de movimientos y de 0,59 en el otro grupo. Se notó un incremento significativo de parto prematuro en el grupo conteo de movimientos

#### ***Estrategia 1:***

El conteo de movimientos debe realizarse con la paciente acostada de su lado izquierdo, si en el lapso de dos horas la paciente registra al menos diez movimientos fetales se considera un resultado reasegurador. Se deja de contar movimientos una vez que llegamos a los diez. El tiempo medio para percibir diez movimientos es alrededor de veinte minutos.

## **Estrategia 2:**

Realizar conteo de movimientos una hora, tres veces por semana. El conteo se considera reasegurador si la mujer percibe una cantidad similar o mayor de movimientos con respecto a lo habitual. En caso de no tener un resultado reasegurador del conteo de movimientos se debe continuar la evaluación con otro test adicional.

## **Test basal o monitorización fetal no estresante**

Es un método de evaluación del estado de salud fetal durante el embarazo, basado en el estudio de las características de la frecuencia cardíaca fetal, en condiciones basales, sin estrés materno ni fetal. Se basa en la premisa de que el corazón, en un feto que no está acidótico ni neurológicamente deprimido, aumentará su frecuencia cardíaca con los movimientos.

La reactividad de la frecuencia cardíaca fetal es un buen indicador de función autonómica normal. Cuando vemos falta de reactividad lo más probable es que esté asociada con un ciclo de sueño fetal. Sin embargo, puede ser consecuencia de depresión del sistema nervioso central, incluyendo acidemia fetal.

El objetivo principal es la evaluación del estado de salud fetal en la etapa prenatal, permitiendo la identificación del feto presumiblemente sano o identificando al feto que pueda estar en una situación de riesgo. Esto permitiría establecer un diagnóstico precoz, tomar medidas oportunas, seguir normas establecidas, para poder corregir la situación antes de que se produzcan daños irreversibles en el feto.<sup>(6)</sup>

### **Técnica:**

La paciente se ubicará en una posición semisentada o recostada sobre el lateral.

La frecuencia cardíaca se registra con un transductor externo.

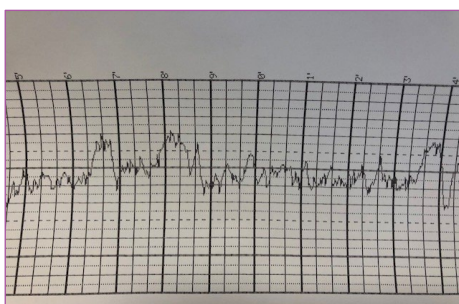
En el trazado deben aparecer aceleraciones de la frecuencia cardíaca (15 latidos por minuto por encima de la línea de base, extendidos por 15 segundos).

Duración: 20 minutos, a veces es necesario prolongarlo a 40 minutos.

Resultado:

**Reactivo:** dos o más aceleraciones en un período de 20 minutos.

**No reactivo:** sin movimiento fetal en un período máximo de 40 minutos.



**FIGURA 1. MONITOREO FETAL REACTIVO**

Los criterios de reactividad están definidos para embarazos de término.

Entre las 24 y las 28 semanas el 50 % de los monitoreos fetales son no reactivos.

Entre las 28 y las 32 el 15 % son no reactivos.

En el 50 % de los monitoreos fetales pueden aparecer desaceleraciones variables. Aquellas que sean aisladas y que duren menos de 30 segundos

no se asocian con compromiso fetal o con la necesidad de intervención obstétrica. Ejemplo:

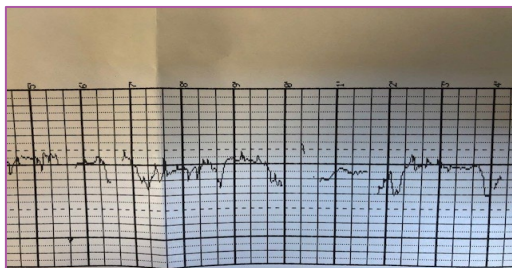


FIGURA 2

En caso de que se presenten de manera reiterada (al menos tres en 20 minutos), aún siendo leves, se relacionan con riesgo elevado de cesárea por monitoreo fetal no reasegurador.

La presencia de desaceleraciones prolongadas (mayores a un minuto de duración), se asocian con alto riesgo de cesárea de urgencia y de muerte fetal.

En estos casos la decisión del nacimiento debe equilibrar los beneficios del nacimiento versus los riesgos del manejo expectante.

### **Prueba de stress por contracciones (prueba de tolerancia a la oxitocina)**

La base de esta prueba radica en la respuesta que tiene la frecuencia cardiaca fetal a las contracciones uterinas.

La oxigenación fetal puede empeorar transitoriamente ante la presencia de una contracción. En un feto que presenta de base una oxigenación sub-óptima, la presencia de este empeoramiento de la oxigenación por las contracciones reiteradas puede desencadenar un patrón de

desaceleraciones tardías. Las contracciones también pueden desencadenar un patrón de desaceleraciones variables causadas por compresión del cordón que en algunas situaciones puede estar asociado a oligoamnios.

**Técnica:**

Paciente recostada sobre un lateral. Se inicia goteo con oxitocina. Se registran con un monitor externo las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal.

Patrón adecuado de contracciones: tres contracciones en 10 minutos de 40 segundos de duración.

Resultado:

**a. Negativa:** sin desaceleraciones tardías o variables significativas.

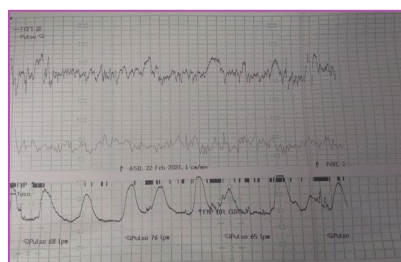
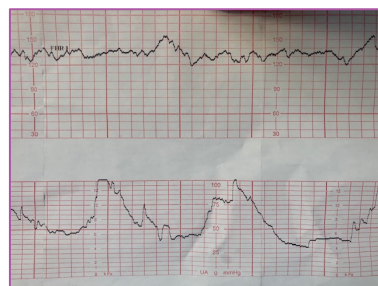


FIGURA 3. MONITOREO FETAL REACTIVO. PRESENCIA DE ACTIVIDAD UTERINA REGULAR

**b. Positiva:** desaceleraciones tardías en el 50 % o más de las contracciones (aun cuando la frecuencia de las contracciones es menor de 3 en 10 minutos).

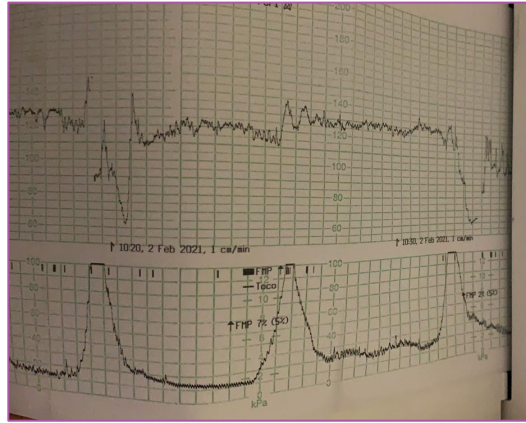


FIGURA 4

**c. Sospechosa:** desaceleraciones tardías intermitentes o desaceleraciones variables significativas.

**d. Hiperestimulación:** desaceleraciones que ocurren en presencia de contracciones muy frecuentes (una contracción cada dos minutos o menos o que tengan una duración mayor de 90 segundos).

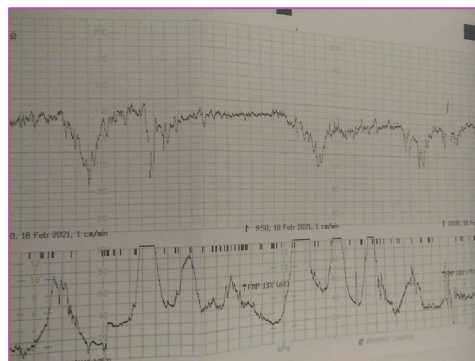


FIGURA 5

**e. No satisfactoria:** menos de 3 contracciones en 10 minutos o que el trazo no sea interpretable.

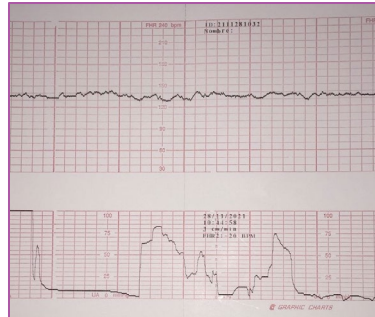


FIGURA 6

En general, las contraindicaciones de esta prueba son muy similares a las contraindicaciones de parto vaginal.

Si bien el monitoreo fetal se considera una herramienta de vigilancia de la salud fetal, una revisión Cochrane,<sup>(2)</sup> muestra que no se hallaron pruebas de beneficio en cuanto al uso de CTG en pacientes de bajo riesgo durante su trabajo de parto, observándose que aumentaba la tasa de cesáreas en aproximadamente un 20 %, siendo estos datos no significativos para poder detectar diferencias en mortalidad perinatal.<sup>(7)</sup>

### Estimulación vibroacústica fetal

La estimulación acústica fetal se ha creado para mejorar la efectividad de la prueba de la frecuencia cardíaca fetal antes del parto.

Los períodos de reposo del feto pueden alterar un estudio de monitoreo fetal, por lo que se utilizan diversos métodos para despertar al feto y que pueda responder al estímulo. La estimulación vibroacústica fetal utiliza un dispositivo electrónico que emite breves sonidos cuando se coloca en la pared abdominal de la madre.

Una revisión Cochrane evaluó los beneficios de la estimulación vibroacústica. Se notó una reducción en la incidencia de una prueba de cardiotocografía prenatal no reactiva (nueve ensayos; cociente de riesgos [CR] promedio 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,48 a 0,81). La conclusión de esta revisión es que la estimulación vibroacústica tiene efectos beneficiosos al reducir la incidencia de cardiotocografía no reactiva y reducir el tiempo de la prueba. Por otro lado, instan a la realización de ensayos aleatorios adicionales para determinar no solo la intensidad, la frecuencia, la duración y la posición óptimas de la estimulación vibroacústica, sino también para evaluar la eficacia y confiabilidad predictiva, seguridad y resultado perinatal de estos estímulos junto con la cardiotocografía y otras pruebas de bienestar fetal.(8)

## Perfil biofísico

El test consiste en valorar cinco parámetros biofísicos fetales durante 30 minutos:

- Prueba de no stress (puede obviarse sin comprometer el resultado del test si toda la evaluación ecográfica es normal).
- Movimientos respiratorios fetales (uno o más episodios de movimiento fetal rítmico de 30 segundos o más en 30 minutos): **Video**.
- Movimientos fetales (tres o más movimientos del cuerpo o extremidades en 30 minutos): **Video**.
- Tono fetal (uno o más episodios de extensión de una extremidad fetal con posterior flexión, o abrir y cerrar la mano).
- Determinación del volumen de líquido amniótico: la evaluación del bolsillo vertical máximo (BVM) y el índice de líquido amniótico (ILA) son actualmente técnicas que, de forma aproximada, nos



pueden orientar sobre la cantidad real del líquido. El BVM se considera normal de 2 a 8 cm antes de la semana 20, y de 2 a 10 cm a partir de la semana 21. El ILA se considera normal entre 5 y 25 cm.

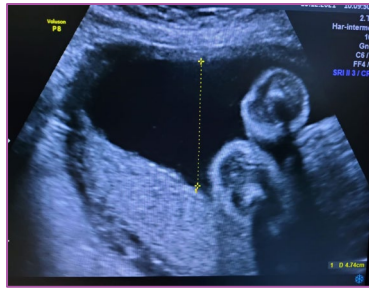


FIGURA 7

A cada componente se otorga 2 puntos (normal o presente) o 0 (anormal, ausente o insuficiente). Un valor entre 8 y 10 es normal; 6, sospecha de compromiso fetal; y 4 o menos, anormal.

### Doppler fetal

La ecografía Doppler es una técnica no invasiva utilizada para valorar la resistencia vascular de los distintos segmentos vasculares fetales. Los segmentos más valorados son:

- Arteria umbilical
- Arteria cerebral media
- Ductus venoso
- Arterias uterinas

El Doppler se ha convertido en una herramienta de gran valor en el último tiempo en el manejo de casos complejos como pueden ser restricciones de crecimiento, anemias fetales, embarazos gemelares complicados, disminución de movimientos fetales, etc.

### **Restricción de crecimiento fetal (RCF)**

Es uno de los problemas más comunes y complejos de la práctica obstétrica actual. La identificación y el seguimiento adecuado de los fetos con RCF es muy importante dado que se ha demostrado que reduce los malos resultados perinatales (incluyendo muerte fetal intrauterina, distress fetal intraparto, daño neurológico, etc).

Las RCF que responden a una insuficiencia placentaria son las que mostrarán típicamente una serie de cambios en el Doppler y por tanto el diagnóstico, el seguimiento y el momento de finalización será determinado principalmente en base a dicha herramienta.<sup>(9)</sup>

El Doppler nos permite valorar si estamos o no frente a una restricción de crecimiento y dentro del grupo de las restricciones clasificarlas en estadios de gravedad. De acuerdo al estadio nos orientamos en el pronóstico (tanto morbilidad como mortalidad), seguimiento y momento de finalización.

Las modificaciones que se verán en el Doppler responden a la adaptación que realiza el feto a la hipoxemia producto de la insuficiencia placentaria. Si este estado no revierte, el resultado final es la muerte fetal. El objetivo de la evaluación con Doppler será definir qué grado de compromiso existe en la salud fetal y cuándo será mejor intervenir, dado que no existe ningún tratamiento prenatal en estos casos. En esta decisión se tendrá en cuenta el grado de compromiso hemodinámico fetal así como

la edad gestacional, de manera de obtener el mejor resultado para el recién nacido.<sup>(10)</sup>

## **Anemia fetal**

La anemia fetal continúa siendo una causa rara pero severa de compromiso de la salud fetal. La causa más común de anemia fetal históricamente ha sido la isoimmunización Rh. Otras causas incluyen la infección por parvovirus, la hemorragia feto-materna, y más raramente patologías hereditarias como la alfa-talasemia.

La anemia fetal se puede definir en base a los valores del hematocrito o de la hemoglobina. Una hemoglobina por debajo de 2 DS de la media para la edad gestacional es diagnóstico de anemia fetal. La anemia severa es causa de hidrops fetal y este último suele verse con Hb menores a 5 gr/dl (lo cual equivale en MoM a 0,47 a las 18 semanas y 0,36 a las 37 semanas).<sup>(11)</sup> El esquema de seguimiento de pacientes en riesgo de anemia fetal depende de la etiología de la anemia. En el caso de las pacientes con diagnóstico de isoimmunización Rh algunos elementos que definirán el seguimiento serán los antecedentes obstétricos de la paciente, el nivel de anticuerpos en sangre materna, la edad gestacional al diagnóstico en los embarazos previos, entre otros.

En la actualidad, el *screening* se realiza a través del Doppler de la arteria cerebral media (ACM). Este método reemplazó a la medición espectrofotométrica de bilirrubina en líquido amniótico (producto de la hemólisis de los glóbulos rojos). El componente que se valora del Doppler de la arteria cerebral media es el pico sistólico (PS), el cual se define como el punto de máximo flujo sanguíneo en la onda Doppler. El valor lo brinda el ecógrafo en cm/seg. Debido a la variación que presenta normalmente a

lo largo de las semanas de gestación, el resultado se transforma en múltiplos de la mediana (MoM) a través de calculadores o tablas.

El fundamento de la utilización del pico sistólico en el seguimiento de estos fetos tiene que ver con que a medida que el feto se encuentra más anémico, la velocidad de la sangre aumenta (al disminuir su viscosidad) y por lo tanto el pico sistólico también lo hace. Un pico sistólico mayor a 1,5 MoM es diagnóstico de anemia fetal severa.<sup>(12)</sup>

### **Embarazos gemelares monocoriales**

En estos casos las características del Doppler fetal no responden a la misma fisiopatología que en las situaciones clínicas planteadas previamente, sino que se relacionan con características placentarias propias de este tipo de embarazos, por lo cual la interpretación clínica no necesariamente será la misma.

Las complicaciones que habitualmente requieren seguimiento con Doppler son:

**Síndrome transfundido transfusor (STT):** el STT es una complicación severa de los embarazos gemelares monocoriales que ocurre en alrededor del 10-15 % de los casos.<sup>(13, 14, 15, 16, 17)</sup> El diagnóstico se realiza mediante ecografía y requiere la presencia de polihidramnios (bolsillo vertical máximo > 8 cm) en el receptor y oligoamnios (bolsillo vertical máximo < 2 cm) en el donante. Los cinco estadios en los cuales se clasifica el STT están definidos entre otras características por el Doppler.



FIGURA 8. SE IDENTIFICA UN PLEGAMIENTO DE LA MEMBRANA INTERGEMELAR SOBRE EL GEMELO DONANTE (OLIGOAMNIOS)

**Restricción de crecimiento fetal selectiva (RCFs):** la RCFs es otra de las complicaciones mayores de los embarazos gemelares monocoriales.<sup>(13)</sup> Ocurre en el 10-15 % de los embarazos monocoriales. La definición más aceptada en la actualidad es que uno de los fetos presente un peso fetal estimado menor al percentilo 10 y/o una discordancia entre los pesos fetales estimados mayor o igual al 25 % en ausencia de STT. La clasificación de los fetos con RCFs se basa en el tipo de flujo diastólico presente en la arteria umbilical del feto más pequeño. La frecuencia de controles con Doppler así como el momento óptimo para el nacimiento deben ser individualizados de acuerdo a la edad gestacional, a las características del Doppler y a la severidad de la discordancia de peso.<sup>(13,18)</sup>

**Secuencia anemia policitemia (SAP):** la SAP es una forma rara de transfusión feto-fetal, que puede ocurrir espontáneamente o luego de un tratamiento láser en los embarazos gemelares monocoriales. Ocurre espontáneamente en alrededor del 2-5 % de los embarazos gemelares monocoriales y en el 16 % de los casos luego de una terapia con láser selectiva o 3 % en una terapia láser de todo el ecuador vascular.<sup>(13, 19, 20)</sup> Se caracteriza por la presencia de una diferencia entre las concentraciones de hemoglobina en el donante y el receptor. El diagnóstico prenatal se basa

en la valoración del pico sistólico del Doppler de la arteria cerebral media, estrategia no invasiva, ya descrita previamente en este capítulo, que permite identificar fetos anémicos.<sup>(11)</sup>



FIGURA 9. SE VISUALIZAN LOS SEGMENTOS PLACENTARIOS CORRESPONDIENTES A UN FETO POLICITÉMICO (IZQUIERDA) Y ANÉMICO (DERECHA)

### Arteria umbilical

La utilización del Doppler de la AU en la práctica clínica se aplica especialmente en el seguimiento de los fetos con restricción de crecimiento, en el seguimiento de los embarazos gemelares monocoriales y en cualquier situación clínica en la cual uno necesite valorar el bienestar en la unidad feto-placentaria.

Varios estudios han podido demostrar la asociación contundente entre resultados perinatales adversos en fetos con restricción de crecimiento y Doppler umbilical anormal (aumento de resistencia, ausencia de flujo diastólico o flujo diastólico reverso). Al contrario, la presencia de valores normales en el Doppler umbilical raramente se relaciona con resultados perinatales adversos.<sup>(21)</sup>

La AU es la única herramienta que proporciona información diagnóstica y pronóstica para el manejo de la RCF.<sup>(22)</sup> El Doppler de la AU es el reflejo de la resistencia placentaria. La presencia de flujo diastólico en la arteria

umbilical es un hallazgo tranquilizador que sugiere bajo riesgo de morbimortalidad perinatal. El aumento del IP tiene un gran valor clínico para la identificación de las RCF, solo o combinado con el CCP. Por otro lado, la progresión de los patrones Doppler de la AU a flujos ausentes o reversos se correlaciona con riesgos de lesiones neurológicas severas o muerte. Múltiples ensayos clínicos, meta-análisis de estos ensayos y una revisión Cochrane han indicado que la detección de fetos en riesgo utilizando el Doppler de la arteria umbilical resultó en mejores resultados con una reducción significativa en la mortalidad perinatal (29 % reducción en mortalidad perinatal, riesgo relativo 0,71 IC 95 % 0,52-0,98).<sup>(22)</sup>

Los términos que se utilizan para informar el Doppler de la arteria umbilical son los siguientes:

Arteria umbilical normal: IP < p95.

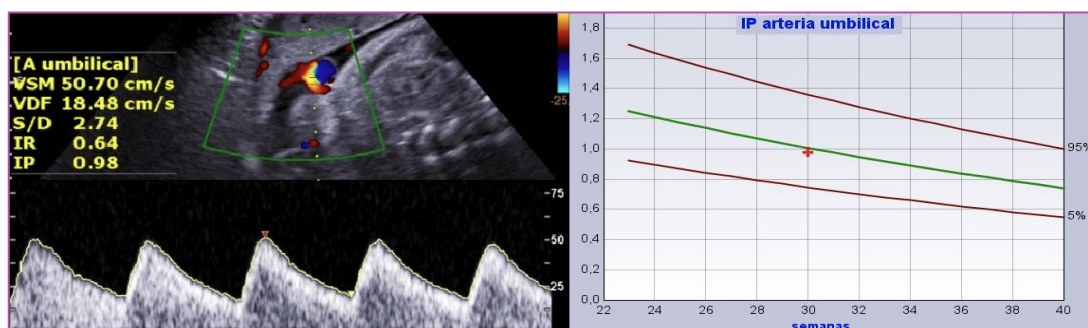


FIGURA 10

Arteria umbilical con aumento de resistencia:  $IP > p95$ .

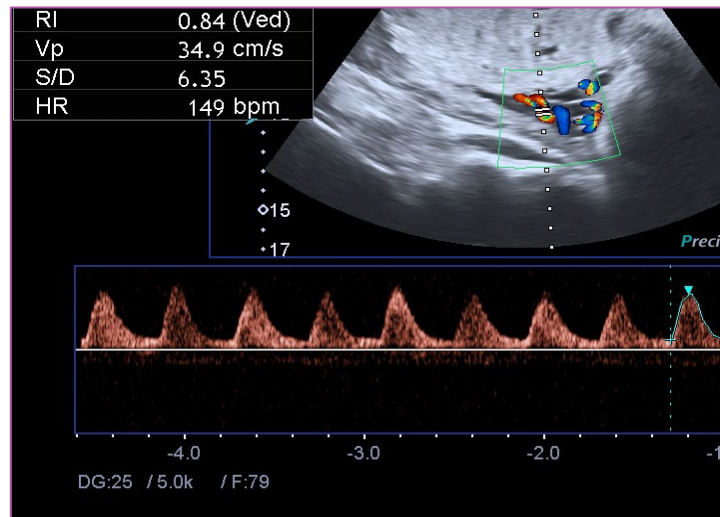


FIGURA 11

Arteria umbilical con ausencia de flujo de fin de diástole.

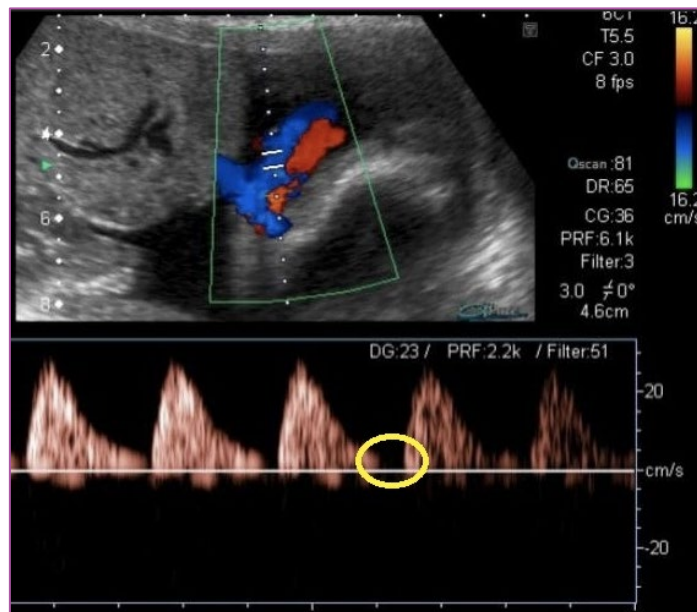


FIGURA 12



Arteria umbilical con flujo de fin de diástole reverso.

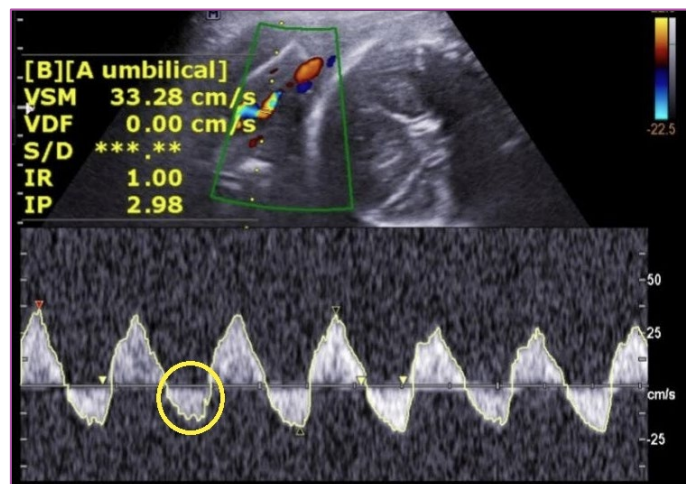


FIGURA 13

### Arteria cerebral media

La arteria cerebral media (ACM) nos informa sobre la existencia de vasodilatación cerebral, un marcador sustituto de la hipoxia. La ACM es particularmente valiosa para la identificación y la predicción de resultados adversos en aquellas RCF de inicio tardío, independientemente del Doppler AU, que a menudo es normal en estos fetos.

En situaciones clínicas como la restricción del crecimiento (donde hay hipoxemia), ocurre un fenómeno de redistribución del flujo sanguíneo, para compensar la disminución en el oxígeno disponible. La sangre se redistribuye preferentemente al cerebro, corazón y glándulas suprarrenales a expensas de la circulación periférica, esto se visualiza con una vasodilatación de la ACM presentando flujos diastólicos mayores que los habituales.

Los fetos con IP ACM anormal tienen un riesgo seis veces mayor de cesárea de urgencia por sospecha de compromiso de salud fetal que aquellos fetos con RCF y ACM normal. Esto resulta particularmente

relevante porque la inducción del parto a término (37 semanas) es el estándar actual de atención de las RCF de inicio tardío.<sup>(9)</sup>

En el seguimiento de fetos con riesgo de anemia fetal, se valora el PS, tal como fue nombrado previamente.

Los términos que se utilizan para informar el Doppler de la arteria cerebral media son los siguientes:

Arteria cerebral media normal: IP > p5.

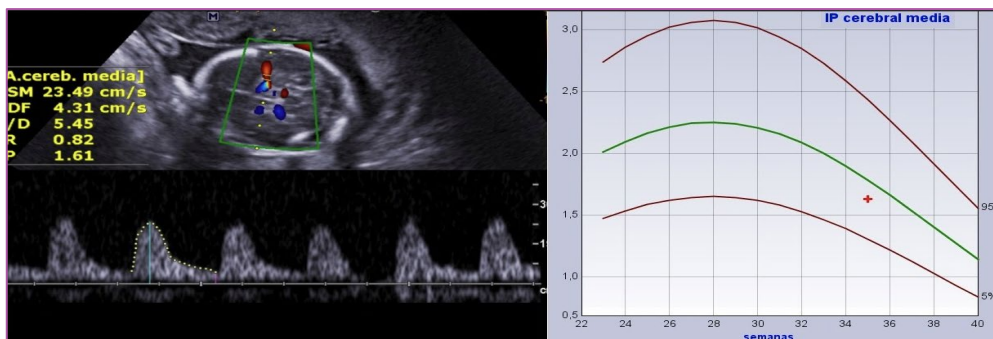


FIGURA 14

Arteria cerebral media anormal: IP < p5.

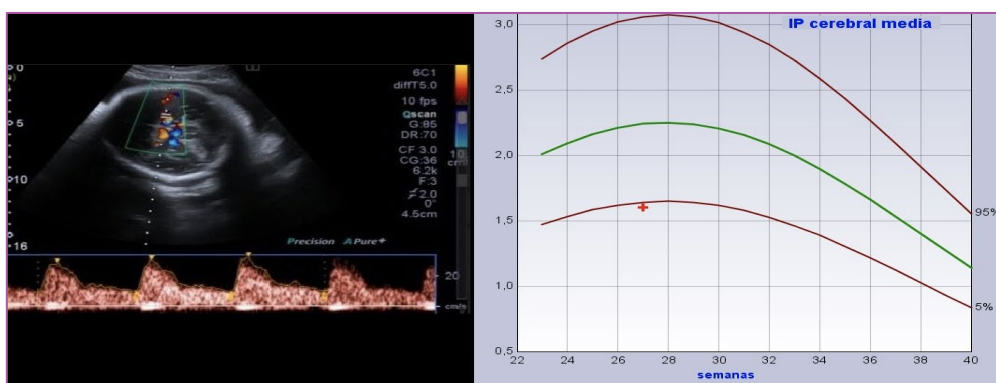


FIGURA 15

Pico sistólico de ACM anormal: > 1.5 MoM.

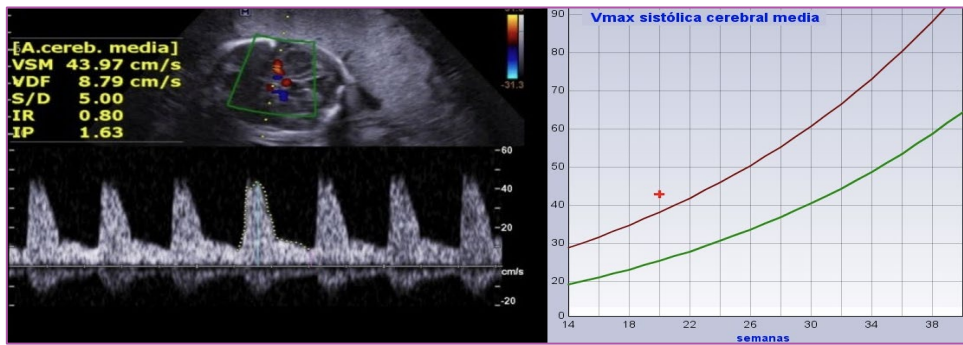


FIGURA 16

### Cociente cerebro placentario

El cociente cerebro placentario (CCP) es una herramienta que permite relacionar los cambios que presenta el flujo de la arteria cerebral media y el flujo de la arteria umbilical. Uniendo ambos territorios en un mismo indicador se relaciona la perfusión cerebral con la perfusión placentaria.<sup>(23)</sup>

La existencia de un indicador de este tipo resulta de gran importancia ante la presencia de patología que desencadene algún grado de hipoxia, como puede ser la restricción de crecimiento.

El cociente cerebro placentario ha sido propuesto como predictor de resultados adversos en embarazos normales y en aquellos afectados por restricción de crecimiento fetal.<sup>(21)</sup> El CCP se calcula dividiendo el IP de la ACM y el IP de la AU.

En circunstancias normales, el flujo en la arteria cerebral media es de alta resistencia y en la arteria umbilical de baja resistencia (con flujo anterógrado continuo y un continuo aumento en el flujo diastólico a medida que el embarazo progresa), por lo tanto el IP de la arteria umbilical siempre debe ser inferior al de la arteria cerebral media. Esto resulta en un cociente cerebro placentario > 1 en condiciones normales.

En situaciones clínicas que desencadenan hipoxia, se produce una redistribución del flujo priorizando el flujo cerebral, de esta manera existe vasodilatación de la ACM con aumento del flujo diastólico y por ende disminución del IP. Por otro lado, a nivel de la arteria umbilical podría existir algún tipo de alteración que dependerá del grado de afectación placentaria que exista. Las modificaciones que existan en estos parámetros de manera individual podrán alterar el valor final del CCP, incluso antes de que los valores individuales se vean afectados.

Es por esto que el CCP es utilizado en el seguimiento de los fetos con restricción de crecimiento fetal como un indicador de mayor morbi-mortalidad perinatal y uno de los parámetros que se utilizan para diferenciar entre restricción de crecimiento y pequeño para la edad gestacional.

Los términos que se utilizan para informar el CCP son los siguientes:

**CCP normal:** > p5

**CCP anormal:** < p5

### **Ductus venoso**

El ductus venoso (DV) es el único parámetro del Doppler que permite predecir riesgo a corto plazo de muerte fetal, especialmente en la RCF de inicio temprano. El flujo del DV se vuelve anormal sólo en etapas avanzadas de compromiso fetal.

La presencia de onda a ausente o invertida se asocia con una alta tasa de mortalidad perinatal (40-100 %) independientemente de la edad gestacional al momento del parto, por lo tanto este signo se considera suficiente como para indicar el nacimiento en cualquier momento de la gestación. El DV es anormal 48-72 horas antes de la pérdida de variabilidad

a corto plazo del monitoreo fetal electrónico en el 90 % de los casos. Esta es la principal herramienta utilizada para definir el nacimiento a edades gestacionales muy tempranas.<sup>(9)</sup> Poder valorar el estado de adaptación hemodinámica fetal mejora nuestra capacidad para individualizar y ajustar la frecuencia de vigilancia y la toma de decisiones en restricción de crecimiento fetal.<sup>(22)</sup>

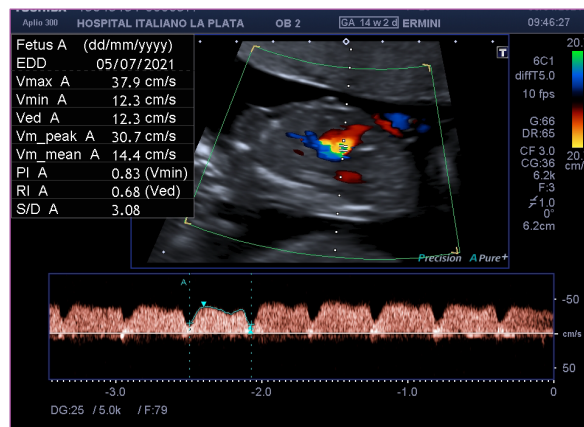


FIGURA 17. DUCTUS VENOSO NORMAL

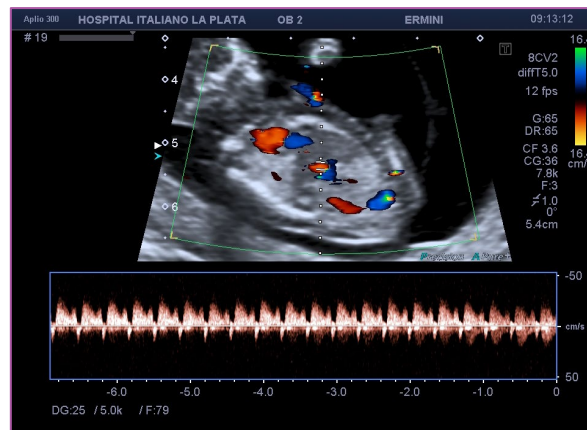


FIGURA 18. DUCTUS VENOSO PATOLÓGICO (ONDA A REVERSA)

## Arterias uterinas

La valoración de las arterias uterinas nos permite predecir determinados riesgos en la evolución del embarazo; sin embargo, no se tomarán decisiones con respecto a la finalización del embarazo por estos valores.

La medición de arterias uterinas se sugiere realizar de rutina en el *screening* de las 11-14 semanas, sin embargo a lo largo del embarazo se pueden volver a evaluar ante determinadas situaciones clínicas:<sup>(12)</sup>

- Historia de preeclampsia
- Hijo previo con restricción de crecimiento fetal
- *Screening* 11-14 semanas con alto riesgo para preeclampsia o restricción de crecimiento
- Restricción de crecimiento fetal en el embarazo actual

Si el IP medio de las uterinas es normal, se informaría al paciente que la probabilidad de desarrollar preeclampsia o restricción de crecimiento es muy baja. Esto se debe al alto valor predictivo negativo (99 %) del examen.<sup>(11)</sup>

Los términos que se utilizan para informar el Doppler de las arterias uterinas son los siguientes:<sup>(23)</sup>

Arteria uterina normal: IP medio < p95.

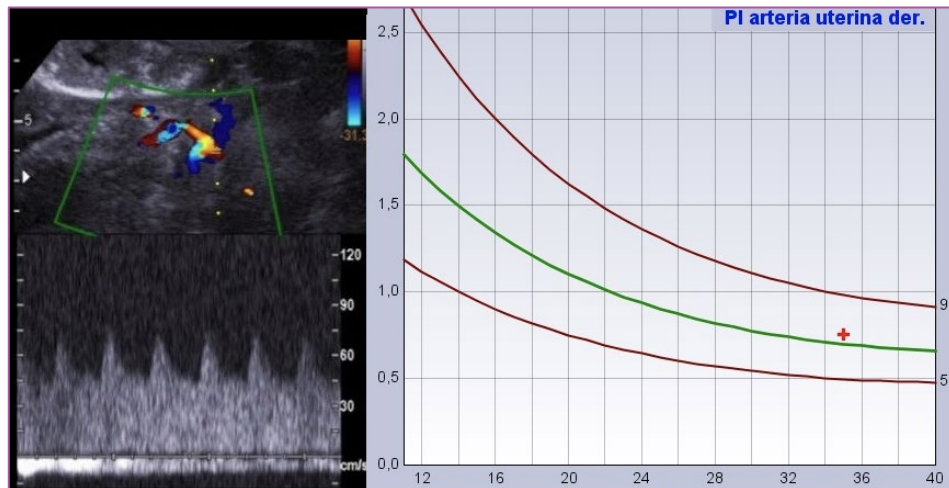


FIGURA 19

Arteria uterina anormal: IP medio > p95.

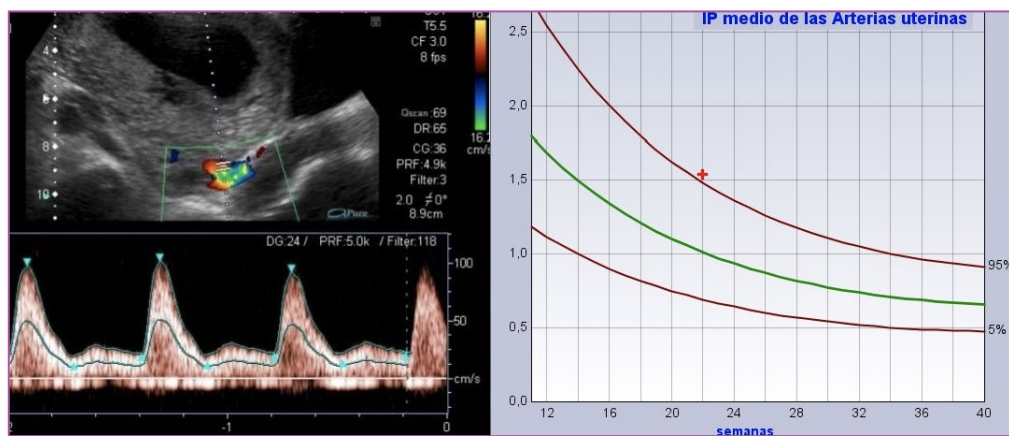


FIGURA 20

## Comentarios finales

El objetivo de la vigilancia de la salud fetal es reducir la incidencia de muerte intrauterina.

Los tests utilizados en evaluación de salud fetal, a lo largo del tiempo, no han podido demostrar una mejoría en los resultados perinatales.



Si bien en la práctica obstétrica, la utilización de estos tests se encuentra generalizada a todas las gestantes, la evidencia nos indica que es en la paciente de alto riesgo donde su aplicación podría mejorar los resultados perinatales.

Generalmente no conocemos el motivo por el cual cierta condición clínica aumenta el riesgo de muerte fetal, es por esto que es muy difícil crear una lista de patologías o condiciones para las cuales la vigilancia de la salud fetal estaría indicada.

ACOG plantea en su último boletín que las condiciones fetales o maternas que se relacionen con un riesgo de muerte fetal de 0,8 a 1 por 1.000 o un OR > 2 requieren una vigilancia obstétrica más estricta.

A lo largo del embarazo se nos plantean múltiples oportunidades de identificación de este grupo de pacientes en riesgo. Su identificación precoz a partir de distintas técnicas de *screening* (especialmente aquellas disponibles en primer trimestre) haría posible la planificación de estrategias dirigidas al correcto control de dicha gestación con el objetivo de limitar complicaciones relacionadas con la patología de base existente.

La realización de un test de vigilancia fetal con un resultado normal es altamente reasegurador, esto se basa en su baja tasa de falsos negativos. La confiabilidad de este resultado se podría ver alterada por cambios agudos en la salud materna o en el status fetal. Dado que los tests de vigilancia de salud fetal presentan una alta tasa de falsos positivos y un bajo valor predictivo positivo, un resultado anormal en cualquiera de ellos nos obliga a valorar la salud fetal con otro test adicional. Cualquier decisión que tenga como resultado final el nacimiento, debe ser tomada en conjunto, considerando los tests realizados, los antecedentes maternos y fetales, así como la edad gestacional.



Epidemiológicamente es necesario informar por separado sobre la muerte fetal, la muerte perinatal y la muerte neonatal en los futuros ECA de intervenciones prenatales, para permitir la evaluación de las diferentes intervenciones, definiendo la población que se beneficiara con la intervención. Como la mayor proporción de mortalidad ocurre en los países de ingresos bajos y medios, es necesario realizar estos nuevos ensayos en estas poblaciones.

Se necesitan más ECA de alta calidad para evaluar los efectos de las intervenciones preventivas prenatales y los enfoques más efectivos para reducir el riesgo de fetos muertos.<sup>(24)</sup>

## Bibliografía

- (1) IZBIZKY G, CAMBIASO O, VAZQUEZ L. Evaluación de la vitalidad fetal: estado actual. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO). Decimotercer ciclo; Módulo 3; pp. 11-45, Ed. Panamericana; 2013.
- (2) DI MARIO S, SAY L, LINCETTO O. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2007;34(7 Suppl):S11-21. <doi:10.1097/01.olq.0000258130.07476.e3>
- (3) HAWS RA, YAKOUB MY, SOOMRO T, ET AL. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:S5. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-S1-S5>
- (4) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE, SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance: ACOG Committee Opinion, Number 828. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e177-e197. <doi:10.1097/AOG.0000000000004407>
- (5) Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 229. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1134-1136. <doi:10.1097/AOG.0000000000004411>
- (6) PREBOTH M. ACOG guidelines on antepartum fetal surveillance. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician.* 2000;62(5):1184-1188.

- (7) 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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD005122. <[doi:10.1002/14651858.CD005122.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005122.pub5)>
- (8) TAN KH, SMYTH RMD, WEI X. Fetal vibroacoustic stimulation for facilitation of tests of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD002963. <[doi:10.1002/14651858.CD002963.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002963.pub2)>
- (9) FIGUERAS F, GRATACÓS E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98. <[doi:10.1159/000357592](https://doi.org/10.1159/000357592)>
- (10) NICOLAIDES K, RIZZO G, HECHER K. Doppler studies in fetal hypoxic hypoxia. Based on Doppler in Obstetrics. <<https://fetalmedicine.org/var/uploads/web/Doppler/Doppler%20Ultrasound%20-%20Hypoxia%20in%20FGR.pdf>>
- (11) MARI G, NORTON ME, ET AL. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):697-710. <[doi:10.1016/j.ajog.2015.01.059](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059)>
- (12) VÁZQUEZ L, CRUZ P, IGLESIAS M. Doppler en obstetricia: un enfoque útil para el neonatólogo. Programa de actualización en neonatología (PRNEO), Ciclo 21, Módulo 1, pp. 83–126, Septiembre 2020. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
- (13) EMERY SP, BAHTIYAR MO, MOISE KJ, NORTH AMERICAN FETAL THERAPY NETWORK. The North American Fetal Therapy Network Consensus Statement: Management of Complicated Monochorionic Gestations. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):575-584. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000994>>
- (14) KILBY MD, BRICKER L ON BEHALF OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG.* 2016;124:e1-e45[GL1]. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14188>>
- (15) SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE, SIMPSON LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):3-18. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>>
- (16) BAHTIYAR MO, EMERY SP, DASHE JS, ET AL. NORTH AMERICAN FETAL THERAPY NETWORK. The North American Fetal Therapy Network consensus statement: prenatal surveillance of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):118-123. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000599>>

- (17) HECHER K, GARDINER HM, DIEMERT A, ET AL. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(7):525-535. <[https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30127-5](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30127-5)>
- (18) TOWNSEND R, KHALIL A. Ultrasound screening for complications in twin pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):133-141. <<https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.008>>
- (19) TOLLENAAR LSA, LOPRIORE E, MIDDELDORP JM, ET AL. Improved antenatal prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: a new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):788-793. <<https://doi.org/10.1002/uog.20096>>
- (20) TAVARES DE SOUSA M, FONSECA A, HECHER K. Role of fetal inter-twin middle cerebral artery peak systolic velocity differences in predicting neonatal twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):794-797. <<https://doi.org/10.1002/uog.20116>>
- (21) UQUILLAS KR, GRUBBS BH, PROSPER AE, CHMAIT RH, GRANT EG, WALKER DK. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health. *Radiographics*. 2017;37(6):1831-1838. <[doi:10.1148/rg.2017170020](https://doi.org/10.1148/rg.2017170020)>
- (22) BORNSTEIN E, CHERVENAK FA. Ultrasound Doppler waveform assessment: the story continues. *J Perinat Med*. 2019;47(2):139-141. <[doi:10.1515/jpm-2018-0387](https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0387)>
- (23) KENNEDY AM, WOODWARD PJ. A Radiologist's Guide to the Performance and Interpretation of Obstetric Doppler US. *Radiographics*. 2019;39(3):893-910. <[doi:10.1148/rg.2019180152](https://doi.org/10.1148/rg.2019180152)>
- (24) OTA E, DA SILVA LOPES K, MIDDLETON P, FLENADY V, WARIKI WM, RAHMAN MO, TOBE-GAI R, MORI R. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009599. <[doi:10.1002/14651858.CD009599.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009599.pub2)>



# Fármacos y embarazo

**MIGUEL RUOTI COSP**

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN (PARAGUAY)

## Resumen

La premisa de que una gestante no puede consumir algún tipo de fármaco por el presunto riesgo teratogénico que estos pueden llevar implícitos, es definitivamente un mito que debe ser desterrado en beneficio de ella y su feto. En ese contexto, siempre debe primar el costo *versus* el beneficio sin olvidar que, si bien la población tiene un riesgo basal para defectos congénitos de cualquier tipo, el agente teratógeno (en este caso específico, el fármaco), incrementa ese riesgo basal a determinados defectos en los hijos de madres expuestas. Por estos motivos, su uso debe estar condicionado al fármaco que menos efectos colaterales puede ocasionar, administrarlo en la menor dosis y tiempo posible, evitando el primer trimestre de ser posible, pero eso no implica que una gestante por su condición no pueda beneficiarse de los efectos terapéuticos de un determinado fármaco. Cuando lo vamos a hacer, se deben tener en cuenta la vía de administración, la absorción, su distribución, los cambios farmacocinéticos por la condición de la gestación, la posibilidad del paso transplacentario, así como su lugar preferente de metabolización y excreción.

## Palabras clave

Fármacos; gestación; riesgo teratogénico.

## Introducción

Una de las consecuencias que tuvo el descubrimiento del efecto que produjo la talidomida sobre el embrión fue la investigación del potencial efecto de los fármacos, para identificar los que fueran teratógenos, o bien reconocer los que fueran seguros para su desarrollo. Esta compleja investigación avanzó mucho, pero aún quedan grandes lagunas que generan gran temor hacia el uso de fármacos durante el embarazo, lo cual persiste hoy día, aunque actualmente sabemos que muchos fármacos se pueden utilizar sin riesgo para el embrión o feto. También se debe tener en cuenta que si bien la administración de fármacos pudiera comportar riesgos para ambos, podría ser igualmente lesivo dejar sin tratamiento ciertas patologías.

## Conceptos

Los efectos teratógenos son, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), «los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente». Así pues, los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no sólo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. Deben considerarse efectos teratógenos principales los que afectan la calidad de vida, incluidas las alteraciones importantes del desarrollo intelectual.

## Epidemiología

Se estima que el 2,4 % de los recién nacidos vivos presentan una malformación congénita y que el 15 % de los embarazos diagnosticados terminan en aborto espontáneo. Considerando que toda la población tiene un riesgo basal para los defectos congénitos de cualquier tipo, el agente teratógeno incrementa ese riesgo basal a determinados defectos en los hijos de madres expuestas.

Así, la acción de los agentes teratogénicos es el resultado de su interacción con la constitución genética de cada individuo, por ello no producen su efecto en la totalidad de los casos expuestos, sino en un determinado porcentaje que siempre es mayor que el del riesgo basal de esos defectos en la población general.

La etiología de los defectos congénitos se puede agrupar en:<sup>(1)</sup>

- Alteraciones genéticas, mutaciones hereditarias o alteraciones cromosómicas, que corresponderían al 25 % de los defectos.
- Causas exógenas o ambientales, entre las que se destacan causas biológicas como infecciones, causas físicas como las radiaciones y agentes químicos como los fármacos. Este grupo representa el 10 % de los defectos.
- Origen multifactorial (65 %), es decir que existe una predisposición genética sobre las que actúan diferentes factores ambientales. Esto implica que las malformaciones congénitas inducidas por factores ambientales deben representar una cifra mayor de la esperada.

Aunque la frecuencia de las malformaciones congénitas atribuidas a fármacos parece relativamente baja (aproximadamente 0,8 por 1.000 recién nacidos vivos), debe tenerse en cuenta que mientras la mortalidad y la morbilidad perinatal de cualquier causa disminuyen, la debida a malformaciones se mantiene, por lo que su importancia relativa va en aumento. Además, por su carácter irreversible tiene una importante repercusión sobre el paciente, sus familiares y la sociedad.

Es difícil establecer a nivel clínico una correlación precisa entre los fármacos administrados durante el embarazo y las malformaciones congénitas, posiblemente por la dificultad de realizar estudios adecuados y por la poca fiabilidad de la extrapolación de los modelos de experimentación animal. Se han publicado diversos estudios de la ingesta de fármacos por parte de la mujer embarazada. En uno de ellos<sup>(2)</sup> observaron que al 82 % de las gestaciones le prescribieron una media de cuatro fármacos; el 65 % de este colectivo se automedicó con una media de 1,5 fármacos y el 60 % ingirió fármacos, bien prescritos o automedicados, durante los nueve meses de la gestación. Más recientemente, en un estudio de 223 mujeres, el 23,3 % utilizó medicamentos de venta libre, solamente una mujer había tomado anti-inflamatorios durante el primer trimestre. Únicamente el 51 % había recibido información sobre las drogas y el riesgo teratógeno, determinando que la automedicación no es utilizada frecuentemente por las mujeres embarazadas; sin embargo, la información proporcionada por profesionales de la salud, sobre el riesgo y los medicamentos de venta libre durante el embarazo, fue insuficiente.<sup>(3)</sup>

Estos hechos justifican la dificultad para establecer la relación causa-efecto entre el consumo de fármacos durante la gestación y la aparición de malformaciones congénitas. Si además tenemos en cuenta la dificultad

de trasladar a la especie humana los resultados de los modelos experimentales, dado que las drogas que provocan malformaciones en una especie, administradas por la misma vía y en la misma dosis, no las provocan en otra especie, llegaremos a la conclusión de que este es un campo que necesita mucha más investigación que la realizada hasta el momento. Por tanto, nos movemos en un terreno en el cual es difícil hacer afirmaciones concretas y es pertinente recordar algunos aspectos generales de la teratogénesis.

## Identificación del efecto teratógico de los fármacos

La identificación del efecto teratológico de los fármacos es difícil. En unos casos, la base genética de los pacientes puede ser la responsable de la enfermedad para la que se administra el fármaco y de la susceptibilidad a sus efectos teratológicos. En otros, la propia enfermedad, que requiere la administración del fármaco, puede tener efectos teratológicos por alterar el estado de nutrición y hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. Con frecuencia es difícil separar la influencia del posible fármaco teratológico de la de otros fármacos o factores ambientales que existen en el embarazo. Un ejemplo es el de los fármacos antiepilépticos. Se ha demostrado que las mujeres epilépticas tratadas tienen una frecuencia de malformaciones dos a tres veces mayor que las pacientes no epilépticas, pero no se puede descartar una susceptibilidad genética ni una influencia de la propia epilepsia al no haber un grupo control de mujeres epilépticas, de la misma gravedad que las tratadas, que no reciban tratamiento.

La descripción de casos aislados puede llamar la atención sobre una posible relación causal (ejemplo: talidomida), pero no son demostrativos y



pueden producir falsas alarmas. Por el miedo infundado a los efectos teratógenos de una asociación de piridoxina y antihistamínico (Bendectin®) de amplio uso en los vómitos del embarazo, se suspendió su comercialización en Estados Unidos, sin reducir la frecuencia de malformaciones y aumentando la frecuencia de hiperémesis. Más sugestivos son los estudios que incluyen una serie de casos (ejemplo: retinoides), pero pueden ser afectados por factores de confusión que hacen atribuir a un fármaco lo que se debe a otras causas. Por ejemplo, los fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en la embarazada, como la asociación piridoxina y antihistamínicos para los vómitos o el ácido acetilsalicílico, pueden asociarse con un porcentaje de efectos teratógenos del 2 al 4 % que también se observa en mujeres no tratadas. Los estudios caso-control son más concluyentes para establecer una relación causal pero, al no conocerse la población expuesta, pueden sobrestimar el riesgo teratógeno.

Por ejemplo, el riesgo de malformaciones cardíacas por litio disminuyó del 7,7 %, en estudios retrospectivos caso-control, al 1,2 %, en los estudios prospectivos de cohorte; de igual forma, no fue confirmada la sospecha de malformaciones congénitas por ácido acetilsalicílico; en sentido opuesto, la asociación entre dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal no fue demostrada en un estudio caso-control y sí en un estudio de cohorte. Los estudios de cohorte son los más adecuados para afirmar que hay una relación causal, pero para afirmar que no la hay se necesita un número muy alto de pacientes o realizar un metaanálisis con los resultados de varios estudios, como el que eliminó la sospecha sobre los efectos teratógenos del metronidazol. Los estudios experimentales no pueden utilizarse para demostrar el efecto teratógeno de un fármaco, pero han

servido para demostrar el efecto protector, por ejemplo, del ácido fólico periconcepcional sobre las malformaciones del tubo neural.

## Principios básicos de teratogénesis

La susceptibilidad a la teratogénesis depende de factores que afectan a la madre o al embrión, estos incluyen<sup>(1)(4)(5)</sup> los siguientes aspectos.

### Naturaleza del agente

En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan selectivamente las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan la diferenciación sexual del feto). Por ello, es difícil prever si un nuevo fármaco será teratógeno o no. De hecho, los fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de las que solo la talidomida es teratógena, o con las sulfonilureas, de las que la carbutamida es la única con efectos teratógenos en animales.

### Momento de la exposición

Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase del desarrollo en la que actúen sobre el feto. La acción teratógena de los fármacos es, en general, inespecífica y afecta los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen. Algunos fármacos afectan específicamente determinados órganos o tejidos (la talidomida, las extremidades y el oído, y la aminopterina, el SNC).

La complejidad de los mecanismos que presiden las fases iniciales de la morfogénesis explica la gran vulnerabilidad del embrión. De ahí que las reacciones de éste ante los factores externos dependan de su etapa de desarrollo. Las agresiones demasiado precoces o tardías pueden matar al embrión, pero no producen malformaciones. El estudio de las diferentes fases de la reproducción proporciona un ejemplo demostrativo de las relaciones entre el estadio evolutivo del embrión y sus reacciones (FIGURA 1).

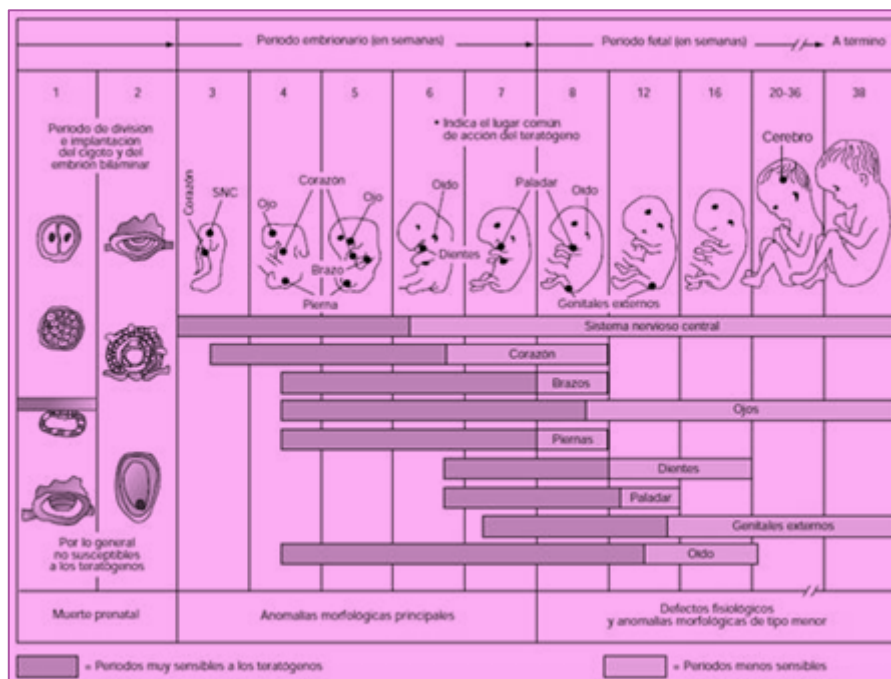


FIGURA 1. FASES DEL DESARROLLO, CONSECUENCIAS DE LA ACCIÓN TERATÓGENA DE LOS FÁRMACOS EN CADA FASE Y PERÍODOS DE MAYOR SENSIBILIDAD A LA ACCIÓN TERATÓGENA DE LOS FÁRMACOS

Se pueden considerar diversas fases en el desarrollo.

**Fase de prediferenciación:** transcurre de la semana 0 a 2 posconcepción o de la semana 3 a 4 posmenstruación, incluyendo el momento de la implantación. Etapa en la que la mujer aún desconoce su estado gravídico; sin embargo, existe una baja susceptibilidad del embrión al efecto

teratogénico del fármaco debido al carácter totipotencial de las células embrionarias (si una célula se destruye, otra puede tomar su función). La exposición en este período sigue la ley del «todo o nada»: se afecta totalmente produciéndose un aborto o no hay lesión.

**Fase de organogénesis o embriogénesis:** transcurre entre las semanas 3 a 8 posconcepción o de la semana 5 a 10 de la amenorrea. Luego de la formación de las hojas embrionarias, el nuevo ser pasa por un período de diferenciación rápida que conducirá a la formación de la mayoría de los órganos, es por ello que este el período de mayor sensibilidad teratogénica. El estadio evolutivo del embrión, durante el cual actúa la sustancia teratógena, determina también, en gran medida, el tipo morfológico de la malformación (malformaciones congénitas mayores o menores). Cada órgano, cada sistema, pasa por un período crítico; así, en el embrión humano, el corazón, por ejemplo, pasa por un período de fragilidad máxima entre el día 20 y 40; el sistema nervioso central, entre los días 15 y 24, y las extremidades, entre el 24 y 36. Además de ellos, se debe considerar que la mayoría de los fármacos conocidos como teratogénicos parecen tener una ventana de acción relativamente estrecha en sentido cronológico (**CUADRO 1**).

FÁRMACO	DÍAS POST-FERTILIZACIÓN	MALFORMACIÓN
Talidomida	21-26	Reducción de extremidades
Andrógenos	Antes de los 90	Ambigüedad de los genitales
	Después de los 90	Hipertofia del clítoris
Cumarínicos	Antes de 100	Nasal-ósea Retraso mental?
Bociógenos	Después de 180	Bocio fetal

FÁRMACO	DÍAS POST-FERTILIZACIÓN	MALFORMACIÓN
Tetraciclinas	Después de 120	Color de la dentición 1°
	Después de 250	Color de la dentición 2°

CUADRO 1. ESPECIFICIDAD CRONOLÓGICA DE ALGUNOS FÁRMACOS CONOCIDOS COMO TERATÓGENOS

**Fase de histiogénesis o fetal:** transcurre entre las semanas 8 a la 32 postconcepción o bien 10 a 34 semanas de amenorrea. Es una fase de maduración y perfeccionamiento de los órganos edificados durante la embriogénesis. El feto, si bien es menos sensible a los fármacos que el embrión desde el punto de vista teratogénico, también puede ser perturbado en su desarrollo, sobre todo en la funcionalidad. Al inicio de esta etapa se produce la reducción de la hernia umbilical fisiológica, el cierre completo del paladar, la diferenciación de los genitales externos o la histogénesis del sistema nervioso central, cuyo proceso de maduración se completa algunos meses posteriores al nacimiento.<sup>(6)</sup>

**Fase de maduración funcional:** transcurre hasta la semana 38 posconcepción o 40 de amenorrea, donde hay poco riesgo teratogénico y funcional. Por lo tanto, dependiendo del momento del desarrollo en el que se produce el contacto con el fármaco pueden producir efectos teratogénicos o bien efectos adversos como se demuestra en el CUADRO 2.

1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE	2 <sup>DO</sup> TRIMESTRE	3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE
Abortos espontáneos	Restricción del crecimiento	Restricción del crecimiento
Malformaciones congénitas	Microcefalia	Cierre del ductus arterioso
Disrupciones	Retraso mental	Retraso mental
	Oligo/polihidramnios	Oligo/polihidramnios
	Deformaciones	Deformaciones
	Disrupciones	

1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE	2 <sup>DO</sup> TRIMESTRE	3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE
	Muerte intrauterina	Disrupciones
	Síndrome de abstinencia fetal	Muerte intrauterina
		Síndrome de abstinencia fetal o neonatal
		Otros efectos adversos

CUADRO 2. EFECTO DE LOS FÁRMACOS DEPENDIENDO DEL MOMENTO DE LA GESTACIÓN

### Mecanismos de acción teratogénica

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos son poco conocidos, pero pueden ser de origen genético, por acción directa del fármaco o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión.

**Mutaciones:** las mutaciones causadas por los fármacos en las células somáticas del feto originan malformaciones en el individuo, pero no en su descendencia. Las mutaciones en las células germinales pueden pasar inadvertidas en el individuo, pero se transmiten a sus descendientes.

**Alteraciones cromosómicas:** los defectos en la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis dan origen a defectos en la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y transcripción de los ácidos nucleicos, como el que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.

**Efectos directos:** la acción directa sobre el feto puede ocurrir por diferentes mecanismos, como: 1) acción directa del fármaco en el caso de estreptomina o tetraciclinas; 2) acción directa de sus metabolitos, como la talidomida; 3) acción indirecta del fármaco actuando como antagonista, como los anticonvulsivantes o aminopterina; 4) efectos farmacodinámicos

del fármaco en el feto, como las catecolaminas; o bien, 5) efectos que interfieren en el balance endocrino fetal, como los andrógenos, estrógenos y progestágenos.

**Efectos indirectos:** los fármacos pueden actuar indirectamente sobre el feto, actuando sobre la madre o la placenta. En esta última puede ser por: 1) acción sobre el flujo placentario, como los hipotensores; 2) interferencia en el transporte activo placentario, como la 5-hidroxitriptamina; o bien, 3) acción sobre la producción del líquido amniótico, como los IECA.

### **Intensidad del estímulo**

Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y la duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratógenos es similar a las de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales (**FIGURA 2**). Con excepción de la talidomida, la pendiente de esta curva es acentuada y solo se observan efectos teratógenos con un intervalo pequeño de dosis (ya que a dosis más pequeñas no aparecen y a dosis más altas son letales). La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto.

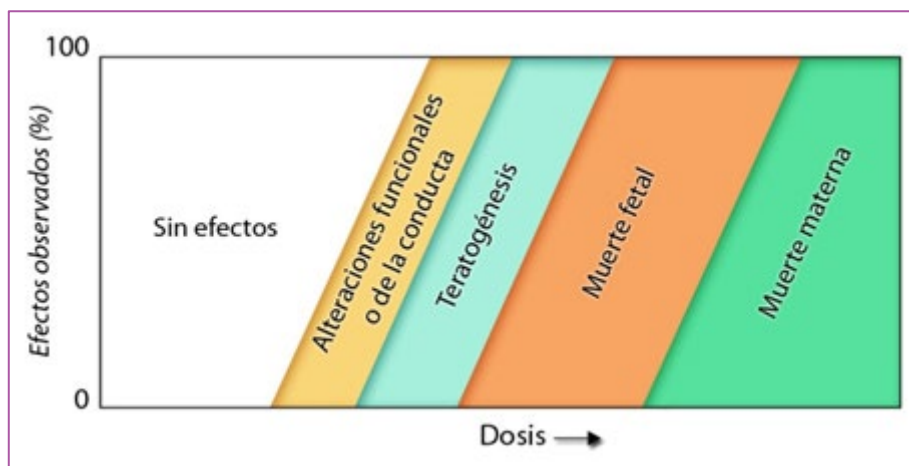


FIGURA 2. RELACIÓN DOSIS-EFECTO. PARA CUALQUIER DOSIS HAY CIERTA SUPERPOSICIÓN ENTRE MUERTE FETAL, EFECTOS TERATÓGENOS Y EFECTOS FUNCIONALES. ES IMPORTANTE DEFINIR EL INTERVALO DE DOSIS CON EL QUE SE OBSERVAN EFECTOS TERATÓGENOS. HAY FÁRMACOS EN LOS QUE NO SE PUEDE DEFINIR ESTE INTERVALO

El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características fisicoquímicas del fármaco, el flujo sanguíneo placentario y el grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto, por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio materno fetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria.

El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta, facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferencias en la proporción y la rapidez con que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayor parte de los fármacos administrados crónicamente llegan en cierta proporción al feto, por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori*.

La placenta tiene una actividad metabólica que puede proteger al feto, al degradar los fármacos a productos inactivos, o puede originar



metabolitos tóxicos, teratógenos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de los fármacos en el feto; sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se les atribuye la teratogénesis de la fenitoína o la carbamazepina. La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos como el alcohol o la fenitoína que tienen una cinética dosis-dependiente. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos, lo que podría explicar la mayor teratogenicidad de algunas asociaciones de antiepilépticos. La inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de la glucuroniltransferasa con fenobarbital en los niños con hiperbilirrubinemia o la inducción de la formación de surfactante con corticoides antes del parto. Además, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos, como el SNC, determinan que puedan alcanzarse concentraciones más altas que en la madre.

### **Susceptibilidad genética**

Hay diferencias cuantitativas y cualitativas en la susceptibilidad de diferentes especies a la acción teratógena de los fármacos. Por ejemplo, la talidomida o la azatioprina son teratógenas en el conejo, pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos del animal al hombre y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en

dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni en el conejo, es poco probable que la produzca en el hombre, si bien los fármacos teratógenos en estas especies no siempre lo son en el hombre. Por ello, solo los datos sobre efectos teratógenos observados en el hombre son concluyentes. Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos entre especies e individuos de una especie dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias en las concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales, pero también de diferencias en la susceptibilidad genética, habitualmente poligénica. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión, o que no se den los factores permisivos, genéticos o ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

### **Características fisiológicas y patológicas de la madre**

Entre las fisiológicas destacan la edad (demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional, que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos al embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumentan la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. El déficit específico puede producir malformaciones. Los procesos patológicos que influyen en la teratogénesis de los fármacos pueden ser sistémicos (diabetes, hipertensión, toxemia y lupus) o afectar el útero o la placenta.

## Influencia del embarazo sobre la acción de los fármacos

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, su influencia sobre las características farmacocinéticas o farmacodinámicas de los fármacos no es bien conocida, ya que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto.

Los cambios más significativos a tener en cuenta son:<sup>(7)(8)</sup>

### Cambios farmacocinéticos

Se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

### Absorción

La absorción de los fármacos se puede modificar por los cambios fisiológicos que acompañan el embarazo en la función gastrointestinal, las modificaciones de la función pulmonar y las que tienen lugar en el fluido sanguíneo regional.

La mayor parte de los fármacos que reciben las gestantes se administran por vía oral, por lo que el impacto más importante sobre la absorción durante el embarazo corresponde a los cambios en la función gastrointestinal. Hay un alargamiento del 30 al 50 % en el tiempo de vaciado gástrico y una disminución de la motilidad intestinal. Ello favorece que haya un contacto más duradero entre el fármaco y la mucosa, lográndose una mayor tasa de absorción, especialmente con las formas galénicas de liberación lenta del principio activo.

Por otro lado, la secreción ácida disminuye un 40 % y aumenta la secreción de moco, lo que se traduce en un incremento relativo del pH. Al ser este más alcalino, los medicamentos de carácter ácido se encontrarán principalmente ionizados, dificultándose su paso a través de la mucosa intestinal. Por el contrario, los fármacos de carácter básico se encontrarán no ionizados, por lo que su absorción será mayor.

Por otra parte, la aparición de vómitos y de reflujo gastroesofágico, frecuente durante el embarazo, pueden plantear la conveniencia de modificar la vía de administración. El retraso del vaciamiento gástrico es todavía más acentuado durante el trabajo de parto y puede llegar a detenerse por completo. Por esta razón, los fármacos que se administran por vía oral durante el trabajo de parto y no tienen absorción directa en el estómago tienen una absorción errática y las dosis repetidas pueden acumularse en él. En consecuencia, se recomienda no administrar fármacos por vía oral durante el trabajo de parto, a menos que estos tengan absorción directa en el estómago.

Con relación a la absorción intramuscular, se debe recordar que está aumentada por la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, se puede reducir en los glúteos en el tercer trimestre del embarazo por estasis. En tanto que, para la absorción pulmonar, se debe considerar que durante el embarazo hay un aumento de la ventilación alveolar desde las primeras semanas de gestación; aunque la frecuencia respiratoria no aumenta, el volumen corriente lo hace en un 40 % y el volumen residual disminuye en un 20 % hacia el término del embarazo. Estos cambios tienen como resultado un desarrollo más rápido del equilibrio entre el fármaco inhalado y los gases de los pulmones, lo que determina una absorción más rápida.

Finalmente, en el caso de los fármacos administrados por vía cutánea, cabe esperar que sean absorbidos rápidamente, ello se debería al aumento del flujo sanguíneo hacia la piel durante la gestación.

## **Distribución**

En el último trimestre del embarazo aumentan la volemia en 50 %, el gasto cardíaco en 30 %, el volumen eritrocitario en 20 % y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, pero no el hepático. El agua corporal total aumenta unos 5 litros, de los que el 60 % corresponde al feto, la placenta y el útero, y el 40 % a otros tejidos maternos. Como resultado directo del aumento de los volúmenes de líquido intravascular, extracelular y tisular, hay un aumento en el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. En consecuencia, los fármacos hidrosolubles tendrán una concentración plasmática más baja durante el embarazo que fuera de él.

La grasa corporal total también aumenta en la gestación (estimada en 3 a 4 kg para una gestante que aumentó aproximadamente 12 kg), por lo que el volumen de distribución de los fármacos liposolubles se liberará de estos depósitos, pero lentamente. Este fenómeno se debería a la escasa perfusión que tiene la grasa corporal.

Por otra parte, la unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la disminución de la  $\alpha$ 1-glicoproteína (bupivacaína, lidocaína y penbutolol); al aumento de inhibidores endógenos, como los ácidos grasos (diazepam, fenitoína, propranolol y valproato); a la disminución de la afinidad (salicilatos) o a la variación del volumen de distribución (teofilina). Asimismo, durante el embarazo se observa una reducción progresiva de la albúmina en 10 g/l. En el caso de los fármacos que se

fijan en una alta proporción a la albúmina (fenobarbital, fenitoína y diazepam), se altera la proporción entre la fracción libre y la fija a las proteínas. En consecuencia, la concentración total del fármaco en sangre puede resultar mayor que aquella que se encuentra en su forma libre, es decir, habrá mayor disponibilidad del fármaco para ejercer sus efectos terapéuticos, pero también los tóxicos.

Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de distribución (CUADRO 3) y reducir los niveles séricos totales, aunque la concentración de fármaco libre puede ser similar.

Fármaco	Nivel sérico	Volumen de distribución	Aclaramiento	Semivida
Acido valproico	↓	↑	↑	=
Amikacina	↓	?	?	↓
Ampicilina	↓	=	↑	=
Cefalotina	=	↑	=	↑
Ceftazidima	↓	?	?	?
Cefuroxima	↓	=	↑	↓
Clindamicina	=	?	?	↓
Clordiazepóxido	↓	↑	=	↑
Diazepam	↑	↑	=	↑
Digoxina	↓	?	↑	?
Fenitoína	↓	?	↑	?
Fenobarbital	↓	?	↑	?
Furosemida	↓	↑	↑	=
Gentamicina	↓	↑	?	=
Metoprolol	↓	↑	↑	=
Sotalol	↓	=	↑	↓

↓ disminuido  
 ↑ aumentado  
 = igual  
 ? desconocido

CUADRO 3. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE ALGUNOS FÁRMACOS

MODIFICADO DE ARMIJO JA ET AL.<sup>(7)</sup>

En el feto, la concentración de albúmina sérica aumenta de forma gradual con la edad gestacional y es mayor a la concentración materna

durante el último trimestre de gestación. Pese a que la relación entre la concentración plasmática de albúmina del feto y la materna es superior a 1 al final del embarazo avanzado, la fijación de la mayoría de los fármacos a las proteínas plasmáticas en el feto es considerablemente menor que la observada en la madre.

## Metabolismo

La acción inductora de la progesterona (máxima al final del tercer trimestre) permite un aumento progresivo del metabolismo de fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática, como la carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y teofilina.

Por el contrario, el flujo sanguíneo hepático no varía ni, por tanto, el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción, como labetalol, midazolam o propranolol. Además, hay una disminución del metabolismo del diazepam que se ha atribuido al aumento de estrógenos (CUADRO 3). En general, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento tienden a reducir los niveles séricos, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis de choque mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, se revierten con rapidez después del parto, por lo que si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, esta debe reducirse tras el parto para evitar su toxicidad.

Por otra parte, la placenta posee una limitada capacidad para metabolizar los fármacos cuando se compara con el hígado materno y es probable que no contribuya a la eliminación global de la mayor parte de

estos. También se debe considerar que el hígado fetal posee capacidad de metabolizar fármacos a partir de la semana 6, pero los hepatocitos están maduros recién a partir de la semana 12. Sin embargo, considerando el pequeño tamaño de este, la cuantificación de este fenómeno es muy limitada.

## **Excreción**

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan al 50 % aproximadamente durante la primera mitad de la gestación y luego lo hacen progresivamente hasta el término. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de creatinina y de los fármacos que se excretan por el riñón, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, litio o digoxina (**CUADRO 3**). La consecuencia de esta circunstancia es que aumenta la cantidad excretada de estos, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de sus semividas.

No hay información disponible en cuanto al efecto del embarazo normal sobre la excreción hepática de los fármacos. Sin embargo, la colestasis puede interferir en su eliminación por la bilis, con prolongación en la vida media de alguno de ellos.

## **Cambios farmacodinámicos**

Durante el embarazo disminuye la acción de la heparina, por lo que se requieren dosis más altas. Hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, así como a la acción de la insulina.



## **Paso de los fármacos a través de la placenta**

La barrera denominada placentaria no constituye una auténtica barrera de protección, puesto que los factores que determinan el paso de los fármacos a través de ella son similares a los principios que se aplican al paso de las barreras celulares en otras parte del organismo. La mayoría de los fármacos atraviesan esta barrera por un mecanismo de difusión simple, cuyo grado depende de diversos factores.<sup>(7)(8)</sup>

**Peso molecular:** los fármacos con pesos moleculares inferiores a 500 daltons atraviesan la barrera placentaria muy fácilmente. Aquellos que superan los 1.000 daltons difícilmente lo puedan hacer. Esta es la razón por la que la insulina, con un elevado peso molecular, no alcanza los tejidos fetales.

**Afinidad a las proteínas plasmáticas:** la fracción del fármaco unida a las proteínas plasmáticas no es susceptible de difundirse, solo pasa con facilidad la fracción libre no unida a las proteínas.

**Grado de disociación:** solo la atraviesan las moléculas que están en estado no ionizado.

**Liposolubilidad:** cuanto más liposoluble sea el fármaco más fácilmente pasará la barrera.

**Gradiente de concentración:** los fármacos cruzan desde la zona de alta concentración a la de baja.

**Espesor de las membranas:** varía según la edad gestacional (más ancha al principio), siendo la transferencia farmacológica mayor al finalizar la gestación.

**Superficie del área de transferencia:** aumenta al avanzar el embarazo, por lo cual cabe esperar que el paso sea mayor en esta etapa; sin

embargo, se encuentra influenciada por factores hemodinámicas que afectan tanto la circulación fetal como la materna.

## Criterios de utilización de los fármacos

### Valoración del riesgo

Como regla general, durante el embarazo se debe evitar cualquier fármaco innecesario. Cuando lo sea, debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. También es importante que la embarazada lo conozca. Un miedo irracional al efecto teratógeno de los fármacos puede llevar a la madre a no tomar la medicación y al médico a no prescribir fármacos necesarios o hacerlo a dosis insuficientes. Ambas actitudes, además de perjudicar a la madre, pueden perjudicar al feto y pueden conducir a interrupciones innecesarias de embarazos deseados.

Con base en los efectos teratógenos descritos en animales y en el hombre, los fármacos se clasifican, de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(9)</sup> norteamericana, en cinco clases de mayor a menor seguridad en el embarazo (**CUADRO 4**). Según esta clasificación, hay muy pocos fármacos cuya utilización se pueda considerar segura, ya que para la mayor parte de los fármacos no hay datos suficientes que permitan valorar su potencial teratógeno, especialmente el de los fármacos de reciente comercialización.

---

## CLASIFICACIÓN DE LA FDA

<b>Categoría A</b>	<b>Los estudios controlados no han demostrado riesgos</b> Estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada no han podido demostrar riesgos para el feto por la utilización del fármaco en el primer trimestre de la gestación, ni en trimestres sucesivos. La posibilidad de peligro para el feto es remota
<b>Categoría B</b>	<b>No existen pruebas de riesgo para la especie humana</b> Los estudios en animales no han demostrado riesgos para el feto aunque no existen estudios controlados en la mujer embarazada o los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos (diferentes a una disminución de la fertilidad), que no han sido confirmados en estudios controlados en la mujer tanto en el primer como en los sucesivos trimestres de la gestación
<b>Categoría C</b>	<b>No se puede descartar la existencia de riesgo</b> No existen estudios en el ser humano, y los estudios en animales indican riesgo fetal o no han podido demostrar su inocuidad. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto
<b>Categoría D</b>	<b>Existen pruebas de riesgo</b> Los estudios de investigación o los informes tras la comercialización del producto han demostrado la existencia de riesgos para el feto. Los beneficios de su utilización a pesar del riesgo, como en situaciones que amenazan la vida de la mujer o cuando existe una enfermedad grave en que fármacos más seguros no pueden ser utilizados o son ineficaces
<b>Categoría X</b>	<b>Contraindicados para el embarazo</b> Los estudios en animales, o en humanos, o los informes tras la comercialización del fármaco han demostrado la existencia de un riesgo fetal que supera con claridad cualquier posible beneficio para la madre. El fármaco está contraindicado en la mujer que está o que puede estar embarazada

CUADRO 4. CLASIFICACIÓN DE LA FDA SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Cabe destacar que esta y otras clasificaciones similares, como la australiana, implican una simplificación del problema de cada fármaco y

aportan datos insuficientes. Se considera, en general, que constituyen una vía poco útil, y en ocasiones no adecuada, para la valoración real del riesgo teratogénico, pero tendrían al menos un valor orientativo, como se detalla en el **CUADRO 5** para algunos fármacos.

Grupo farmacológico	Nombre	FDA	Nombre	FDA
Antihistamínicos	Astemizol	C	Cetirizina	B
	Cinризина	C	Clorfenamina	B
	Desloratadina	C	Loratadina	B
Analgésicos	Paracetamol	B	Tramadol	C
	Codeína	C/D	Dextropropoxifeno	C/D
Analgésicos y antiespasmódicos urinarios	Fenzaopiridina	B	Flavoxato	B
	Oxibutinina	B	Tolterodina	C
Antibióticos	Ac. Nalidixico	C	Amikacina	C/D
	Amoxicilina	B	Ampicilina	B
	Azitromicina	B	Cefaclor	B
	Cefalexina	B	Cefixima	B
	Cefotaxima	B	Ceftriaxona	B
	Ciprofloxacino	C	Clindamicina	B
	Doxiciclina	D	Eritromicina	B
	Gentamicina	C	Levofloxacino	C
	Metronidazol	B	Norfloxacino	C
	Piperacilina	B	Tetraciclina	D
	Trimetoprima	C	Vancomicina	B
Anticoagulantes	Acenocumarol	D	Dicumarol	D
	Enoxaparina sódica	B	Heparina sódica	C
	Warfarina	D/X		
Anticonvulsivantes	Ac. Valproico	D	Carbamazepina	D
	Clonazepan	D	Fenitoína	D
	Fenobarbital	D	Sulfato de Mg	B
Antidepresivos	Amitriptilina	C	Bupropion	B
	Escitalopran	C/D	Fluoxetina	C/D
	Paroxetina	D	Sertralina	C/D
Antidiabéticos	Acarbosa	B	Glibenclamida	C
	Insulina	B	Metformina	B

CUADRO 5. CLASIFICACIÓN DE LA FDA PARA ALGUNOS FÁRMACOS<sup>(10,11)</sup>

## Pautas generales para la utilización de los fármacos en el embarazo

La identificación y el control de los efectos teratogénos de los fármacos requieren la colección de los datos necesarios para establecer una relación causal: a) antecedentes familiares de malformaciones, profesión, ocupación y hábitos (tabaco, alcohol y drogas); b) los medicamentos ingeridos durante el embarazo, prescritos o no, y el momento en que se

tomaron, y c) las incidencias de los embarazos anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal y malformaciones). Debe calcularse con la mayor precisión la fecha de concepción para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratógeno, se debe vigilar el desarrollo del feto mediante ecografía. Finalmente, se debe examinar al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

Hay dos aspectos básicos que se deben tener en cuenta: **a)** el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada advierta que lo está y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas, y **b)** el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratógena de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada, por lo que se debe valorar individualmente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos.

Finalmente, se destaca un decálogo para la prescripción de fármacos:

- 1.** Indicar sólo lo absolutamente necesario.
- 2.** Elegir el fármaco con relación al riesgo-beneficio.
- 3.** Restringir la prescripción en el primer trimestre.
- 4.** Informar sobre los peligros de la automedicación.
- 5.** Evitar fármacos de reciente aparición.
- 6.** Utilizar la menor dosis eficaz.
- 7.** Utilizar el menor tiempo posible.
- 8.** Evitar la politerapia y/o la polifarmacia.
- 9.** Revalorar los posibles tratamientos cuando se conozca un nuevo embarazo.
- 10.** Considerar a toda mujer en edad reproductiva una gestante potencial.

## Bibliografía

- (1) BRENT RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004;113:957-68.
- (2) FORFAR JO, NELSON MN. Epidemiology of drugs by pregnant women. Drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Therap*. 1973;14(4):632-642. <<https://doi.org/10.1002/cpt1973144part2632>>
- (3) MIKOU S, BUIRE AC, TRENQUE T. Over the counter medication in pregnant women. *Therapie*. 2008;63(6):415-418. <<https://doi.org/10.2515/therapie/2008064>>
- (4) McELHATION PR. The principles of teratogenicity. *Current Obstet Gynaecol*. 1999;9(3):163-169. <[https://doi.org/10.1016/S0957-5847\(99\)90060-4](https://doi.org/10.1016/S0957-5847(99)90060-4)>
- (5) RODRÍGUEZ PINILLA E, MARTÍNEZ FRÍAS ML. Principios básicos de teratología: identificación de teratógenos en el ser humano. En *Fármacos y Embarazo*. Madrid: Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001; pp. 5-14.
- (6) RENNERT OM. Drug-induced somatic alterations. *Clin Obstet Gynecol*. 1975;18(4):185-198.
- (7) ARMIJO JA, BENÍTEZ J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. *Farmacología Humana 3ª edición*. Barcelona: Mason; 1997. pp. 107-129.
- (8) MATEO VIC J. La atención farmacéutica en la embarazada. En: *Fármacos y Embarazo*. Madrid: Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001. pp. 53-59.
- (9) Pregnancy and labeling: Prescription drugs categories. *FDA Drug Bull*. 1979;9:23-24.
- (10) RUOTI COSP M Y COLS. *Guía práctica Uso de fármacos en el embarazo*. Miguel Ruoti Cosp, Antonio Ruoti, Enrique Calabrese Moro, Editores. Asunción: Ed. EFACIN; 2008.
- (11) BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ (EDS.). *Fármacos durante el embarazo y Guía de referencia sobre el riesgo fetal y neonatal*. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.



# Causas, ocurrencia y comorbilidades

## Triple vigilancia: un modelo eficaz para aplicar en la monitorización de anomalías congénitas

**HEBE CAMPAÑA**

COMISIÓN DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CIC)

ESTUDIO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

LABORATORIO DE EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA (CEMIC-CONICET)

**MÓNICA ERMINI**

ESTUDIO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS (CEMIC-CONICET)

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

**LUCAS GIMÉNEZ**

ESTUDIO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL (CEMIC-CONICET)

**JORGE LÓPEZ CAMELO**

ESTUDIO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL (CEMIC-CONICET)

### Resumen

La incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades raras en general, aporta información acerca de las necesidades de una población, y de esta manera se puede inferir qué factores de riesgo están operando en áreas de alta frecuencia, para tomar medidas efectivas de acuerdo a lo que se

observa y poder generar políticas públicas para manejar la situación específica. La triple vigilancia plantea que el reconocimiento de estos factores de riesgo adicionales será lo que finalmente llevará a un cambio en las cifras de morbimortalidad infantil. El presente capítulo desarrolla la epidemiología de los defectos congénitos en Sudamérica haciendo hincapié en la triple vigilancia epidemiológica, puntualizando la carga de la enfermedad en el contexto de salud pública, describiendo los principales factores de riesgo que operan en la región, detallando la prevalencia en Sudamérica de los defectos congénitos más frecuentes y áreas geográficas de alta prevalencia y, finalmente, exponiendo las comorbilidades y discapacidad dentro de una visión social, fundamentalmente respetando los derechos de las personas con discapacidad.

## Palabras clave

Malformaciones congénitas; enfermedades raras; triple vigilancia; factores de riesgo; prevalencia; comorbilidades; discapacidad.

## Los defectos congénitos

La mayoría de los defectos congénitos por su frecuencia cumplen la definición de *enfermedad rara* y a su vez muchas de las enfermedades raras son congénitas. Por tanto, si se habla de defectos congénitos se está hablando de enfermedades raras y a su vez muchas de ellas son congénitas.

La definición de defectos congénitos varía según el sistema de registro. Esta definición general se puede simplificar como *condición de origen prenatal que impacta en la salud y la calidad de vida y requiere tratamiento*. La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es algo más inclusiva, ya que incluye condiciones funcionales y estructurales



(por ejemplo, trastornos metabólicos además de malformaciones congénitas).

Los trastornos raros, por otro lado, no se definen por su naturaleza, sino por su número, condiciones cuya ocurrencia (o población de prevalencia) está por debajo de un umbral algo arbitrario: en los Estados Unidos, menos de 200.000 personas, o en Europa menos de 1 de cada 2.000 personas. Sin embargo, como grupo, las enfermedades raras afectan a muchas personas: se estima 30 millones en Europa, y aproximadamente lo mismo en los Estados Unidos.<sup>(1)</sup>

Probablemente la principal diferencia entre anomalías congénitas y enfermedades raras radica en el ámbito de acción y atención. Los programas de enfermedades raras son frecuentemente apoyados por la investigación y la industria y centrados en instituciones académicas. Entretanto, el de anomalías congénitas es históricamente una actividad de los departamentos de salud pública con excepciones de algunos registros donde existe una participación directa del médico (pediatras, neonatólogos, obstetras, genetistas).

Entonces, las diferencias entre anomalías congénitas y enfermedades raras son operativas o dependientes del ámbito de acción o financiamiento, pero, desde el punto de vista de muchas familias, médicos y sistemas de salud, la distinción es artificial.

Desde la tragedia de la talidomida (1962), hay una larga experiencia en el estudio de los defectos congénitos; esa experiencia adquirida para la vigilancia enfocada a la prevención debería también aplicarse para las enfermedades raras. El objetivo final para los defectos congénitos como para el resto de las enfermedades raras es promover un estado saludable, restaurar la salud cuando se carece de ella y limitar el sufrimiento y el

malestar de las personas afectadas. Estos dos campos comparten muchas de las vías de investigación.

**BOTTO** y **MASTROIACOVO**<sup>(1)</sup> proponen un modelo de triple vigilancia para obtener mejores resultados en el campo de los defectos congénitos y las enfermedades raras. La vigilancia ejercida de esta forma puede cumplir su papel fundamental, que es constituir una vía preferente para la mejor prevención y cuidados. Sugieren incluir en la vigilancia los tres componentes de la cadena causal: causa, ocurrencia (prevalencia) y resultados vinculados a una determinada enfermedad (mortalidad, morbilidad) y combinando estos tres tipos de vigilancia se estaría cubriendo todo el espectro, con mejores condiciones de ejercer una prevención más eficaz.<sup>(13)</sup>

Hacer vigilancia de la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades raras en general aporta información acerca de las necesidades de una población, lo que permite pensar acerca de qué factores de riesgo están operando en áreas de alta frecuencia, para tomar medidas efectivas de acuerdo a lo que se observa y poder generar políticas públicas para manejar la situación específica. La triple vigilancia plantea que el reconocimiento de estos factores de riesgo adicionales será lo que finalmente llevará a un cambio en las cifras de morbimortalidad infantil.

## Causas de los defectos congénitos

*Las causas de los defectos congénitos son intrincadas, variadas e inespecíficas. Intrincadas porque intervienen agentes físicos, químicos y biológicos; variadas porque pueden resultar de factores de riesgo*

ambiental, genético y su interacción; e inespecíficas pues una misma causa puede producir distintos defectos congénitos.

La mayoría de las anomalías congénitas son de origen multifactorial, es decir, una susceptibilidad genética y un conjunto de noxas ambientales que dan como resultado un defecto congénito específico. En epidemiología las causas componentes (conjunto de causas) se clasifican como suficientes cuando el factor de riesgo está presente, la enfermedad ocurrirá, y necesarias si el factor de riesgo está ausente, la enfermedad no ocurrirá. De esta forma puede haber *causas suficientes, pero no necesarias* (radiación y daño genético); *necesarias, pero no suficientes* (infección rubéola y embriopatía rubeólica) y *necesarias y suficientes* (trisomías en el par 21). En defectos congénitos gran parte de las causas no son ni necesarias, ni suficientes, probablemente porque aún no hayan sido identificadas causas específicas. La dificultad para conocer las causas de las malformaciones congénitas radica precisamente en la inexistencia de una relación directa de causa y efecto.

En la actualidad, las causas conocidas suelen estar vinculadas a anomalías cromosómicas, mutaciones génicas y algunos agentes ambientales teratogénicos. Sin embargo, entre un 40-50 % del total de recién nacidos con anomalías congénitas corresponden a causa desconocida. Esto se debe a que cada defecto congénito puede ser el resultado de uno de los factores señalados o bien, puede ser la consecuencia de diversas causas dentro de cada uno de los grupos, de modo tal que resulta muy difícil determinar la o las causas que alteraron el desarrollo embrionario y, consecuentemente, relacionarlo con la presentación clínica. En resumen, un defecto al nacimiento es una cicatriz de un evento que ocurrió en los primeros días embrionarios e identificar cuál fue el motivo de ese daño es dificultoso.

La siguiente tabla presenta de una forma cuantitativa el estado del conocimiento sobre las causas de malformaciones congénitas. Fue desarrollada por BRENT.<sup>(2)</sup> Más del 50 % de las causas aún son desconocidas. Entre las causas conocidas entre el 15 y 25 % son genéticas, 10 % ambientales. Desde luego que esta tabla es dinámica y cambiará en el tiempo y el desafío en investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos es reducir el número de causas desconocidas con el objetivo de implementar medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria.

CAUSAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS OBSERVADAS DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA		
Causas sospechadas		%
Desconocidas	Poligénicas	65-75
	Multifactoriales	
	Errores espontáneos del desarrollo	
	Interacción sinérgica de teratógenos	
Genéticas	Autosómicas o ligadas al sexo	15-25
	Anormalidades cromosómicas	
	Mutaciones nuevas	
Ambientales		10
Condiciones maternas	Alcoholismo, diabetes, endocrinopatías, fenilcetonuria, tabaco, déficit nutricional	4
Agentes infecciosos	Rubeola, toxoplasmosis, sífilis, herpes simple, citomegalovirus, varicela zoster, encefalitis equina, parvovirus B19	3
Problemas mecánicos (deformaciones)	Bandas amnióticas, restricción del cordón umbilical, disparidad entre el tamaño y el contenido uterino	1-2
Productos químicos	Uso de medicamentos no prescritos, radiaciones ionizantes, hipertermia	< 1

Estos números indican la dificultad de identificación de las causas genéticas/ambientales, debido a la heterogeneidad y multiplicidad de agentes ambientales teratogénicos a los que se encuentra expuesta la población.

Un agente teratogénico puede definirse como cualquier sustancia, organismo, agente físico o estado de deficiencia que, estando presente durante la gestación, puede causar un defecto congénito. En este sentido, es oportuno aclarar que para definir un agente ambiental como teratogénico es necesario conocer la dosis, la ruta y el momento de la exposición. La administración de la talidomida es un ejemplo que explica lo anterior: una dosis de 50 mg administrada hasta el día 26 post-concepción puede ser altamente teratogénica, en tanto esa misma dosis administrada en la décima semana del embarazo, no lo es. Esto permite suponer que cualquier agente ambiental puede ser potencialmente teratogénico pero sólo podrá ser considerado como tal si es posible caracterizar la dosis, ruta y momento de exposición de dicho agente.<sup>(2)</sup>

A continuación, se detallan algunos principios fundamentales de la teratogénesis y la biología del desarrollo que sirven de guía en estudios sobre efectos reproductivos de un agente ambiental en humanos o animales.<sup>(2)</sup>

1. Ningún agente teratogénico debe describirse cualitativamente como teratógeno, porque una exposición teratogénica incluye no solo el agente, sino también la dosis y el tiempo del embarazo en el que debe producirse la exposición.
2. La exposición al teratógeno sigue una curva toxicológica de dosis-respuesta. Es decir, existe un umbral por debajo del cual no se manifiesta el defecto, y a medida que aumenta la dosis del teratógeno, aumenta la frecuencia y la severidad de la anomalía.

3. El estadio embrionario de la exposición es un punto crítico en determinar qué efectos deletéreos se producirán y si estos efectos pueden ser provocados por agentes teratogénicos reconocidos. Algunos efectos teratogénicos tienen un amplio periodo de sensibilidad, mientras que otros uno muy corto. El periodo de mayor sensibilidad para retardo mental (consecuencia de radiaciones ionizantes) es entre las semanas 8 y 15 de gestación (un periodo amplio). Para talidomida, en cambio, el periodo de sensibilidad es de aproximadamente dos semanas.
4. Aun el más potente de los agentes teratogénicos puede no producir defectos congénitos y viceversa. Agentes teratogénicos donde se ha demostrado que producen las malformaciones no pueden producir todo tipo de defectos congénitos. Los teratógenos conocidos pueden estar presuntamente implicados por el espectro de malformaciones que produce. Es más fácil excluir a un agente como causa de defectos al nacimiento que concluir definitivamente que era responsable, debido a la existencia de genocopias de algunos síndromes teratogénicos.
5. La mayoría de los teratógenos han sido relacionados a un grupo reducido de anomalías congénitas que resultan de la exposición durante un periodo crítico del desarrollo embrionario. Este grupo reducido se conoce como el síndrome que caracteriza el efecto teratogénico del agente.
6. Si bien un grupo de anomalías pueden sugerir la posibilidad del efecto de ciertos teratógenos, éstos no pueden tomarse como la confirmación del agente causal porque algunos síndromes teratogénicos se mimetizan con síndromes genéticos. Por otra parte, la presencia de ciertas anomalías puede eliminar la posibilidad de que haya actuado determinado agente

teratogénico. Esto es porque para esas anomalías no se demostró que sean parte del síndrome, o porque la aparición de las anomalías no es biológicamente plausible para ese agente teratogénico.

7. Cada médico debe reconocer las consecuencias de proporcionar riesgos reproductivos erróneos a mujeres embarazadas que están expuestas a drogas y productos químicos durante el embarazo o alegar que las malformaciones son atribuibles a un agente ambiental sin haber realizado una evaluación completa y académica.
8. Desafortunadamente, la teratología clínica y la genética clínica no se enfatiza en la escuela de medicina y la residencia de programas educativos, pero existe una multitud de información útil para asistir en las evaluaciones, que incluye consultas con teratólogos clínicos y genetistas, la literatura médica y el sitio web de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

La ciencia básica y clínica han establecido reglas para evaluar los riesgos teratogénicos,<sup>(3)</sup> entre ellas las más relevantes son:

- **Estudios epidemiológicos.** Estudios epidemiológicos bien diseñados para demostrar consistentemente una mayor incidencia de un espectro particular de efectos embrionarios y/o fetales en poblaciones humanas expuestas.
- **Datos de tendencias seculares.** Las tendencias seculares (cambios a lo largo de un período de tiempo) que demuestren una relación positiva entre las exposiciones cambiantes a un común agente ambiental en poblaciones humanas y la incidencia de un efecto embrionario y/o fetal particular.

- **Estudios de toxicidad para el desarrollo animal.** Un modelo animal que desarrolle exposiciones comparables con el fin de imitar el efecto en el desarrollo humano. Dado que el mimetismo no ocurre en todas las especies animales, es más probable que los modelos animales se desarrollen una vez que exista una buena evidencia de los efectos embriotóxicos reportados en el ser humano. Los estudios de toxicidad en animales son indicativos de un peligro potencial de un efecto adverso específico sobre el feto, cuando no hay datos en poblaciones humanas sobre los que basar los experimentos con animales.
- **Relación dosis-respuesta (farmacocinética y toxicocinética).** Aumenta la toxicidad para el desarrollo en el ser humano con dosis (exposición) y en el modelo animal cuando la dosis es farmacocinéticamente (cuantitativamente) equivalente a la exposición humana.
- **Plausibilidad biológica.** Los mecanismos del desarrollo y los efectos son plausibles biológicamente.

En todos estos postulados, el desarrollo de la vacuna de la rubéola y el reconocimiento de la importancia de ingesta adecuada de ácido fólico en mujeres de edad reproductiva son precursores de la prevención primaria de los defectos de nacimiento, de agentes infecciosos teratogénicos y componentes nutricionales que son importantes para el desarrollo normal.

Establecidas las condiciones para caracterizar un agente teratogénico, algunos agentes sí han sido reconocidos en estudios epidemiológicos, como la relación entre talidomida, retinoides, valproatos, y el efecto sobre la focomelia, microtia y espina bífida respectivamente. **BRENT** (2004)



presenta una lista de posibles agentes teratogénicos como potenciales factores de riesgo, considerando los enunciados anteriormente.

Enfermedades crónicas o infecciosas en madres expuestas durante el primer trimestre del embarazo han sido relacionadas con malformaciones específicas. La reconocida exposición a rubéola es un ejemplo de este tipo de enfermedades. No se refiere a la rubéola congénita, adquirida en el periodo postnatal, sino a la embriopatía rubeólica, por exposición durante las primeras 16 semanas de gestación, e incluye alteraciones del sistema nervioso (meningoencefalitis, convulsiones), frecuentemente del sistema cardiovascular (persistencia del ductus arterial, defectos del septo ventricular, hipoplasia de la arteria pulmonar), ojos (cataratas, retinopatía, microftalmias) y sistema auditivo (sordera). Con la vacunación obligatoria en diferentes países, la frecuencia de esta patología ha descendido abruptamente, y actualmente NO debería ocurrir ningún caso (aunque continúan ocurriendo en algunas regiones), ya que supone una responsabilidad social al haberse comprobado la efectividad de la medida de prevención primaria.

Otras infecciones, como toxoplasmosis, incluyen la clásica tríada hidrocefalia, calcificaciones intracraneanas y coriorretinitis.

Sífilis, citomegalovirus y herpes simple con una frecuencia de exposición que varía entre 2 a 30 de cada 1.000 embarazadas fueron relacionadas, no solo con defectos congénitos específicos, sino también con abortos espontáneos y bajo peso al nacimiento.

Recientemente fue identificado y definido por algunos autores<sup>(4)</sup> el síndrome de zika congénito, resultado de la epidemia por infección con el virus zika que comenzó en el nordeste de Brasil en 2015. La infección fue relacionada en recién nacidos con una particular forma de microcefalia, a

pesar de que la tasa y el riesgo de exposición no pudieron ser claramente determinados.

Enfermedades crónicas tales como la diabetes mellitus fue relacionada con defectos del tubo neural, cardíacos, anoftalmia/microftalmias, fisuras orales y malformaciones esqueléticas y del tracto gastrointestinal y genitourinario.<sup>(5)</sup> La exposición a epilepsia también fue relacionada con un riesgo dos o tres veces mayor para defectos congénitos, especialmente fisuras orales y cardiopatías congénitas.

Vale destacar que para estas enfermedades durante la gestación existen conductas y protocolos terapéuticos que minimizan el riesgo de ocurrencia de defectos congénitos.

Otros factores de riesgo han sido asociados con las anomalías congénitas, entre ellos la edad materna en los dos extremos. En madres menores de 19 años ocurren la mitad de casos con gastrosquisis, y en madres mayores de 35 años, la mitad de los casos con síndrome de Down u otras trisomías (Edward, Patau). Otros agentes ambientales, por exposición ocupacional, por proximidad residencial a focos contaminantes han sido asociados con algunos defectos congénitos específicos. Exposición a solventes y metil-mercurio han sido relacionados con microcefalia, anomalías dentarias y retardo mental, a pesar de que estimar el verdadero riesgo es complejo debido al carácter inespecífico de la exposición, la heterogeneidad de los químicos, los inconvenientes para precisar la dosis de exposición, el momento y su duración, y la dificultad técnica en el diseño de los estudios epidemiológicos para validar estadísticamente y clínicamente dichas asociaciones.

Finalmente, la exposición a tabaco durante el embarazo fue asociada a bajo peso, y directa o indirectamente a anomalías congénitas como fisuras orales. La ingesta de alcohol durante la gravidez también es un factor de

riesgo donde en exposiciones extremas es asociado a síndrome de alcohol fetal, pero en exposiciones mínimas no es posible descartarlo ya que no existe una dosis determinada por el cual el efecto del alcohol sería inocuo.

En diversos países europeos y sudamericanos (Brasil, Argentina) existen **servicios de información teratogénica**, por los cuales un profesional de la salud o una gestante pueden, a través de línea telefónica, correo electrónico y página web, consultar acerca de los riesgos de exposición a un agente ambiental.

## Prevalencia de los defectos congénitos

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo involucrados en la etiología de las anomalías congénitas, que funciona desde 1967 y es llevado a cabo de manera voluntaria por profesionales dedicados al estudio de las anomalías del desarrollo en hospitales de países latinoamericanos.<sup>(6,7)</sup>

El estudio es un registro de base hospitalaria con un diseño caso-control para la identificación de potenciales factores de riesgo para defectos congénitos. Además, a partir del número de casos y nacimientos mensuales por hospital, se realiza una monitorización de las tasas de los defectos congénitos para lo cual los profesionales de la red de maternidades examinan entre 150.000 y 200.000 nacimientos por año y las anomalías congénitas diagnosticadas en recién nacidos con un peso igual o mayor a 500 g son registradas siguiendo un manual de procedimientos con idénticas definiciones operativas.<sup>(7)</sup>

Desde su creación en 1967 hasta la actualidad más de cuatro millones de recién nacidos han sido examinados por los profesionales que integran

la red ECLAMC. Esta base de datos cuenta con más de 100.000 recién nacidos malformados e igual número de controles registrados, tamaño de muestra que posibilita el estudio de factores de riesgos (genéticos y ambientales) que contribuyen a la etiología de enfermedades complejas y poco frecuentes como las anomalías congénitas. En la **TABLA 1** podemos observar las prevalencias en 59 malformaciones congénitas en la última década.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS	NÚMERO DE CASOS	TASA X 10.000 NACIMIENTOS
Onfalocele	338	2,37
Gastrosquisis	763	5,36
Anencefalia	351	2,46
Espina bífida	953	6,7
Hidrocefalia	1764	12,41
Cefalocele	256	1,8
Microcefalia	579	4,07
An-microftalmia	201	1,41
An-microtia	547	3,84
Defecto conotruncal	323	2,27
Defecto septal	1390	9,78
Hipoplasia corazón izquierdo	92	0,64
Persistencia ductus arterioso	172	1,21
Otras cardiopatías	2444	17,19
Cardiopatía tipo NE	614	4,32
Paladar hendido	334	2,35
Labio leporino con/sin paladar hendido	1154	8,12

MALFORMACIONES CONGÉNITAS	NÚMERO DE CASOS	TASA X 10.000 NACIMIENTOS
Atresia esofágica	348	2,44
Atresia duodeno	129	0,9
Atresia yeyunoileo	22	0,15
Ano imperforado	221	1,55
Malrotación intestinal	34	0,23
Genitalia ambigua	271	1,9
Hipospadias	675	4,74
Agenesia renal	287	2,01
Riñón poliquístico	437	3,07
Hidronefrosis	1211	8,52
Talipes equinovaro	1505	10,58
Talipes talovalgo	384	2,7
Polidactilia postaxial	1180	8,3
Polidactilia preaxial	215	1,51
Polidactilia, otros tipos	438	3,08
Polidactilia tipo ne	4	0,02
Sindactilia 2-3 ortejos	26	0,18
Sindactilias, otros tipos	117	0,82
Amelia	15	0,1
Amputación de miembros	42	0,29
Hipoplasia terminal de miembros	94	0,66
Focomelia	28	0,19
Red. transversal intercalar	17	0,11
Red. longitudinal preaxial	106	0,74
Red. longitudinal postaxial	10	0,07
Red. longitudinal axial	17	0,11
Red. longitudinal, otros	2	0,01

MALFORMACIONES CONGÉNITAS	NÚMERO DE CASOS	TASA X 10.000 NACIMIENTOS
tipos		
Reducción: tipos combinados	11	0,07
Subluxación de cadera	308	2,16
Luxación de cadera	89	0,62
Artrogriposis	91	0,64
Hernia diafragmática	381	2,68
Defecto de pared abdominal	52	0,36
Defecto de pectorales	23	0,16
Bridas amnióticas	30	0,21
Siameses	18	0,12
Ciclopia y equivalentes	21	0,14
Sirenomelia y equivalentes	30	0,21
Acardiocéfalo: nene bola	13	0,09
Síndrome de Down	1608	11,31
Síndrome de Down, edad materna < = 19	98	3,85
Síndrome de Down, edad materna 35 > =	957	48,96

TABLA 1. PREVALENCIAS PERÍODO 2010-2020 DEL ECLAMC EN 59 MALFORMACIONES

## Clusters geográficos de alta prevalencia en Sudamérica

La tasa de prevalencia al nacer (TPN) en anomalías congénitas (AC) es heterogénea y presenta variaciones geográficas y socioculturales en todo el mundo.<sup>(8, 9, 10)</sup> El análisis de barrido espacial (SatScan)<sup>(11, 12)</sup> es un método que permite identificar áreas de alta prevalencia independientemente de las fronteras políticas. Esto permite que sea útil para identificar factores

etiológicos y generar hipótesis causales con respecto a estas áreas geográficas. Debido a que los factores genéticos, socioculturales y ambientales influyen en la TPN de las AC, una detección de clusters y su posterior caracterización epidemiológica pueden ser un enfoque eficiente para identificar los factores ambientales y/o genéticos que causan AC al nacimiento.<sup>(9, 13)</sup>

Recientemente en un estudio, GILI y cols.<sup>(14)</sup> identificaron clusters geográficos de AC en regiones de Sudamérica con alta significación estadística en comparación con los valores medios de toda la red de hospitales del ECLAMC. Utilizaron la ubicación precisa de cada hospital definida por sus coordenadas geográficas, donde trazaron un área circular centrada en cada punto, donde cada punto está representado por cada uno de los 129 hospitales maternos (unidad de análisis) pertenecientes a la red ECLAMC. De 24 regiones originalmente detectadas mediante el método de Kulldorff, el modelo de regresión de Poisson confirmó la existencia de cinco regiones con alta prevalencia al nacer (FIGURA 1) en relación con cuatro categorías de AC (microtia, fisura oral, polidactilia postaxial y polidactilia preaxial).



FIGURA 1. LOS CINCO CLUSTERS GEOGRÁFICOS IDENTIFICADOS EN SUDAMÉRICA

### Clusters geográficos de alta prevalencia en Argentina

En los últimos años en Argentina, diversos reportes epidemiológicos alegaron una alta prevalencia y clusters geográficos de AC, y postularon que estos podrían estar relacionados con la exposición a contaminantes/factores ambientales. La Argentina tiene una población de aproximadamente 40.117.096 habitantes, de los cuales el 89,4 % vive en zonas urbanas. Consta de 24 jurisdicciones o provincias y desde un criterio histórico y geográfico se puede dividir en cinco regiones: Central (la más poblada), Cuyo (oeste), Noroeste, Nordeste y Patagonia (sur). Alrededor del 65 % de la población se concentra en las provincias de la región central (INDEC 2010). **BORIS** y cols. identificó ocho clusters geográficos de anomalías congénitas. Dentro de los 703.422 nacimientos incluidos en el estudio (período 2009-2013), se detectaron 11.373 casos con AC mayores. Además se identificaron ocho grupos de AC seleccionadas con una inusual alta prevalencia al nacer fueron: anencefalia, encefalocele, espina bífida, hernia



diafragmática, talipe equinovaro, onfalocele, CL/P y síndrome de Down. Cabe mencionar que seis de estos clusters se ubicaban en la región Centro, en el área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires (incluyendo un total 317.531 nacimientos de 67 hospitales, cubriendo el 45 % de los nacimientos de todo el estudio) y dos de estos clusters se ubican en la zona Noroeste. Los hallazgos realizados en este estudio respaldan la idea de que es importante la identificación de clusters locales para realizar intervenciones que permitan reducir la prevalencia de las AC, y que son necesarios más estudios para determinar posibles causas dentro de cada cluster.

### **Poblaciones aisladas (focos) en Argentina**

Las poblaciones aisladas son una herramienta importante en la identificación y mapeo de genes de enfermedades mendelianas recesivas y rasgos complejos. La identificación geográfica de estas poblaciones representa una prioridad desde el punto de vista genético y sanitario.

Según la ley de Hardy-Weinberg, en una población infinitamente grande y bajo panmixia, los individuos se aparean al azar y no están relacionados biológicamente: por lo cual se dice que la población está en equilibrio. Sin embargo, por razones sociales y culturales, entre otras, las poblaciones humanas tienden a alejarse de las condiciones de equilibrio, de modo que en poblaciones finitas todos los individuos tienen un cierto grado de consanguinidad. Los coeficientes de consanguinidad (F) y los tipos de apareamiento consanguíneo generalmente se infieren de encuestas de población (registro civil, pacientes hospitalizados, encuestas escolares, etc.) o estudios de pedigrí. Desde la perspectiva de la genética médica, los aislamientos genéticos suelen ser pequeñas subpoblaciones que se originaron en un pequeño número de individuos con una larga historia de

relativo aislamiento cultural y geográfico, alto grado de endogamia, y donde una alta frecuencia de individuos afectados por enfermedades raras recesivas o infrecuentes. Por esta razón, las poblaciones aisladas han sido utilizadas como herramienta para mapear y clonar genes de enfermedades mendelianas y para estudiar la genética de rasgos complejos. <sup>(15, 16)</sup>

En un estudio de **DIPIERRI** y cols.<sup>(17)</sup> analizaron la distribución espacial de la consanguinidad por isonimia aleatoria en Argentina y su relación con otras poblaciones aisladas identificadas previamente en el país. Se utilizaron los apellidos del padrón electoral de 2001 proporcionado por la Comisión Nacional Electoral. Se analizaron los nombres de hombres y mujeres tomados en conjunto de los 510 departamentos, 24 distritos o provincias y 5 regiones geográficas de Argentina. Las regiones y provincias incluidas en el estudio fueron: Noroeste (NOA) (provincias de Jujuy, Salta, Santiago del Estero, Catamarca, Tucumán y La Rioja), Nordeste (NEA) (provincias de Formosa, Chaco, Misiones y Corrientes), Cuyo (provincias de Mendoza, San Juan y San Luis), Centro (Ciudad Autónoma de Buenos Aires y provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba y La Pampa) y Patagonia (provincias de Neuquén, Santa Cruz, Chubut, Río Negro y Ushuaia). El coeficiente de consanguinidad mostró una marcada variación entre departamentos, el valor más bajo fue 0,00017 (departamento de Caseros, provincia de Santa Fe, en el centro del país) y el valor más alto fue de 0,01432 (departamento de Susques, provincia de Jujuy, en el norte de Argentina).

Los coeficientes de consanguinidad más altos se registraron en la zona norte y oeste del país, en las provincias de La Rioja, Corrientes y Santiago del Estero. Los valores más bajos se registraron en el área de la provincia de Buenos Aires y en la región centro-norte de la provincia de Santa Fe, ambas ubicadas en la región central de Argentina.

Los focos de enfermedades recesivas con alta frecuencia fueron: síndrome de Werner (La Caldera, Salta); eritrodermia ictiosiforme (Simoca, Tucumán); albinismo (Felipe Varela, La Rioja); ataxia-telangiectasia (oeste de La Rioja); síndrome de Ellis-Van Creveld (San Luis del Palmar, Corrientes); síndrome de Bloom (Ituzaingó, Corrientes); enfermedad de Sandhoff (Minas, Pocho, San Alberto; Córdoba).

## Mortalidad, morbilidad y prevención terciaria

En el mundo, los defectos congénitos afectan a 1 de cada 33 recién nacidos y causan 3,2 millones de personas con discapacidad al año.<sup>(18)</sup> Al menos 3,3 millones de niños de menos de 5 años mueren cada año a causa de sus defectos congénitos y más de 3 millones de los que sobreviven pueden tener una discapacidad de por vida.

Las anomalías congénitas son la causa de muerte a nivel global más importante en niños por debajo de los 5 años, en países con una tasa de mortalidad baja o muy baja.<sup>(19)</sup> Por el contrario, se calcula que aproximadamente un 94 % de las anomalías congénitas graves se producen en países de ingresos bajos y medios, en los cuales la malnutrición, los hábitos perjudiciales y las carencias de acceso a una atención médica adecuada, podrían aumentar la incidencia de un desarrollo prenatal anormal, en especial como consecuencia del consumo de alcohol y de las infecciones. La edad materna avanzada también incrementa el riesgo de algunas alteraciones cromosómicas, mientras que el riesgo de determinadas anomalías congénitas aumenta en madres jóvenes.<sup>(20)</sup>

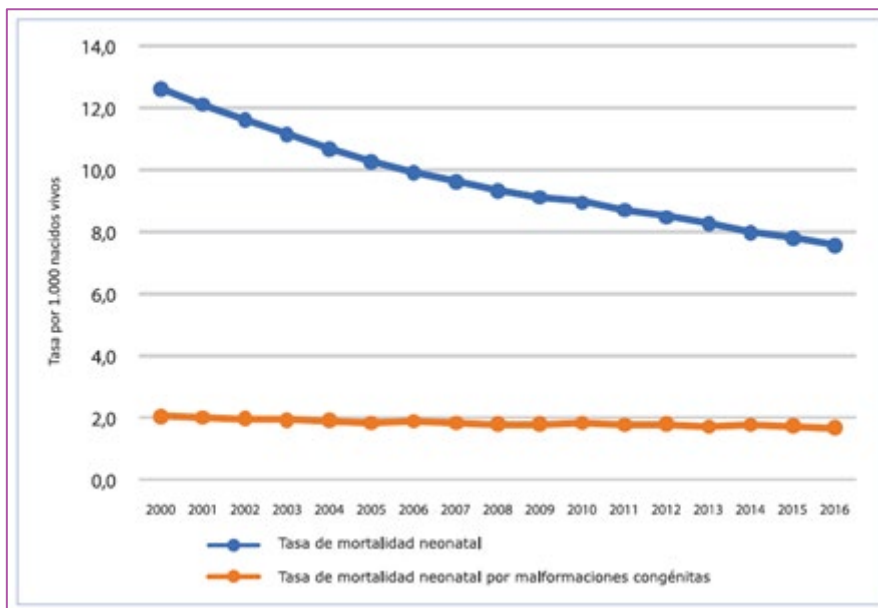
La OMS aclara que en las Américas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 28 días y de menos de 5 años, y que junto con la

prematuridad, asfixia y sepsis representan más del 44 % de la mortalidad en la niñez. Su frecuencia varía dependiendo del desarrollo de la región, pero la prematurez, las infecciones y los defectos congénitos siempre están presentes y lejos de obrar separadamente, se conjugan en factores de riesgo que potencian las complicaciones traducidas en morbimortalidad fetal y neonatal.

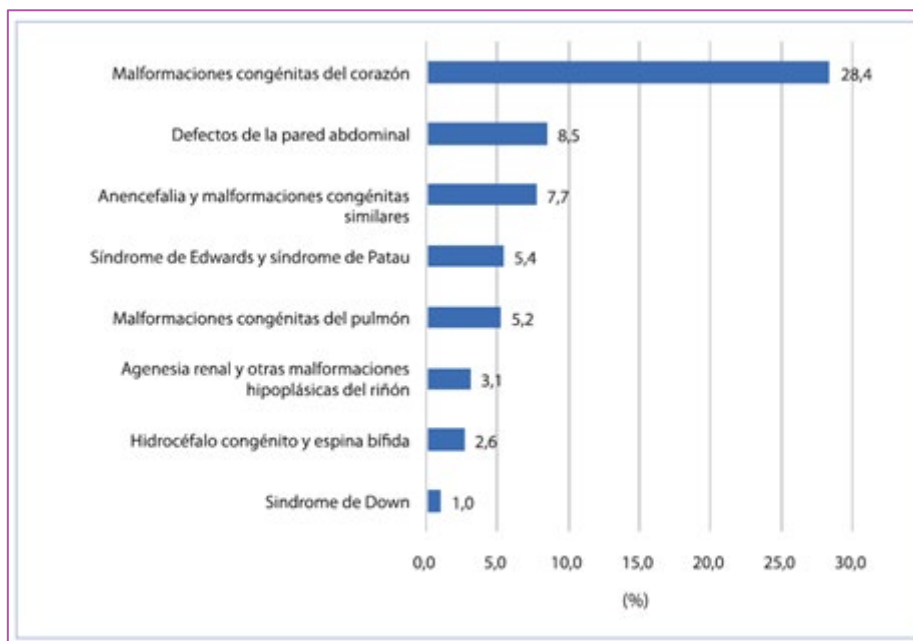
La tasa de mortalidad en menores de 5 años en América latina y el Caribe, muestra un descenso en todos los subgrupos de edad durante el mismo periodo, siendo la reducción mayor en el grupo de 28 días de vida a 1 año de edad (4,8 %), seguido por el grupo de 1 a 5 años (4,5 %). Cuando se evaluó el periodo perinatal, la disminución registrada fue menor en el periodo neonatal (3,0 %) y el fetal (2,3 %), implicando, por tanto, que la mortalidad perinatal ha incrementado su contribución proporcional a la mortalidad infantil y en menores de 5 años.<sup>(21)</sup>

Al estudiar la carga global de enfermedad hay que tener en cuenta que las interrupciones del embarazo por defectos congénitos en Europa fueron casi 3 veces más frecuentes que los nacidos muertos y muertes tempranas con defectos congénitos en conjunto, y esto afecta a la carga global de enfermedad subestimándola, porque si se tuvieran en cuenta esas gestaciones afectadas, la carga global de enfermedad sería mayor de lo cuantificado.<sup>(22)</sup>

Reconocidos como factores de riesgo importante, los defectos congénitos representan en la región de América latina y el Caribe aproximadamente 1 de cada 5 muertes ocurridas en los primeros 28 días de vida. La contribución de los defectos congénitos a las cifras de mortalidad neonatal no se modificó en el tiempo, mientras otras causas de mortalidad (ejemplo: infecciones congénitas) mejoraron sus números.<sup>(23)</sup>



Del total de defunciones ocurridas en la región, 1 de cada 3 defectos congénitos corresponden a malformaciones congénitas del corazón, que representan la principal causa de muerte de este grupo y cuya tendencia se ha mantenido en el tiempo.<sup>(23)</sup>



En el caso de defectos congénitos, su impacto está potenciado con dos eventos reproductivos adversos que acompañan su ocurrencia, la prematuridad y el bajo peso.

RITTLER y cols.<sup>(24)</sup> describen la letalidad de los defectos congénitos categorizados por edad gestacional y peso al nacer. Clasifican la letalidad como alta, mediana y baja, e identifican la asociación con prematuridad. Los autores concluyen que un defecto congénito severo presenta mayor letalidad si comparte las condiciones de prematuridad y bajo peso para la edad gestacional. Los autores concluyen que el parto prematuro iatrogénico, aquel realizado por indicación médica, en fetos con ciertas anomalías, podría explicar parcialmente sus altas tasas de prematuridad. Sin embargo, no se descarta la susceptibilidad al parto prematuro en determinados defectos a través de mecanismos subyacentes relacionados a ellos. Concluyen con la literatura en que los defectos congénitos contribuyen a la aparición de un parto prematuro. La investigación para identificar vías causales compartidas y factores de riesgo podría servir para mejorar las medidas que previenen el parto prematuro, especialmente de los fetos en riesgo.<sup>(24, 25)</sup>

Si se analiza los años de vida ajustados por discapacidad para las anomalías congénitas han aumentado la incidencia, prevalencia y los años vividos con discapacidad. Los niños con defectos congénitos sobreviven más y por lo tanto son más los años que conviven con la discapacidad.<sup>(26)</sup>

Según el informe de 2020 de discapacidad de OMS:<sup>(27)</sup>

- Más de mil millones de personas, o sea en torno al 15 % de la población mundial, tienen algún tipo de discapacidad.
- El número de personas con discapacidad está aumentando drásticamente. Ello se debe, entre otras causas, a las tendencias

demográficas y al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas.

- Es probable que casi todas las personas experimenten alguna forma de discapacidad —temporal o permanente— en algún momento de su vida.
- Las personas con discapacidad tienen menos acceso a los servicios de asistencia sanitaria, por lo que en muchas ocasiones sus necesidades asistenciales quedan desatendidas.
- Si existen servicios de salud para personas con discapacidad, son siempre de calidad deficiente y cuentan con recursos insuficientes.
- Hay una necesidad urgente de ampliar los servicios destinados a las personas con discapacidad en la atención primaria de salud, especialmente las intervenciones de rehabilitación.

La discapacidad es sumamente heterogénea. Si bien algunos problemas de salud vinculados con la discapacidad acarrearán mala salud e importantes necesidades de asistencia sanitaria, eso no sucede con otros problemas de salud. Todas las personas con discapacidad tienen las mismas necesidades de salud que la población en general y, en consecuencia, necesitan tener acceso a los servicios corrientes de asistencia sanitaria. En el artículo 25 de la **Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad** (CDPD)<sup>(28)</sup> se reconoce que las personas con discapacidad tienen derecho a gozar del más alto nivel posible de salud sin discriminación. Sin embargo, la realidad es que pocos países prestan servicios adecuados y de calidad a las personas con discapacidad.

Las personas con discapacidad tropiezan con una gran variedad de obstáculos cuando buscan asistencia sanitaria, entre ellos los costos

prohibitivos, oferta limitada de servicios, obstáculos físicos y aptitudes y conocimientos inadecuados del personal sanitario.

El recién nacido con anomalías congénitas debe nacer en un centro adecuado a sus necesidades o, eventualmente, acceder a un sistema de traslado neonatal con la complejidad que requiere. El traslado intrauterino es el mejor sistema de transporte para el recién nacido y debe ser facilitado siempre que sea posible. La atención multidisciplinaria prenatal y perinatal de niños con patologías complejas optimiza la toma de decisiones.

Sobre la patología del niño por nacer, se debe conocer: cómo afecta la transición a la vida extrauterina, qué intervenciones terapéuticas perinatales puede requerir y qué cuidados especiales demanda.

El nacimiento es el momento de la vida donde más riesgo existe de sufrir asfixia. Esto se incrementa ante la presencia de una anomalía congénita, ya que pueden sumarse problemas adicionales (dificultad en la rotación fetal, polihidramnios, oligoamnios, líquido amniótico meconial, parto complejo, etc.). El recurso humano debe estar altamente entrenado para la reanimación de pacientes críticos, y debe tener capacidad de integrar a miembros del equipo de salud normalmente ajenos a una reanimación neonatal (cirujanos, endoscopistas, etc.).<sup>(29)</sup>

De la misma manera que la vigilancia epidemiológica en sus tres niveles (prevención primaria, secundaria y terciaria) evolucionó hacia la triple vigilancia con los tres componentes de la cadena causal (causa, ocurrencia y resultados) la clasificación de discapacidad fue variando con el tiempo, cambiando del Modelo Médico al Modelo Social o de Derechos Humanos.

El Modelo Médico centra la atención en el impedimento y se concentra en identificar lo que le falta a la persona, lo que ésta no puede. La persona



es considerada defectuosa, y la dificultad es el centro de atención. Los profesionales definen e imponen las terapias para corregir lo imperfecto. Las evaluaciones a que son sometidas las personas con discapacidad, no sólo sirven para los temas relacionados con la salud, sino que se utilizan para determinar a qué escuela asistirán, que les deberá ser enseñado y qué no, el lugar y forma en que vivirán, si podrán trabajar o no, y qué tipo de trabajo podrán realizar, si pueden votar, casarse, etc.

Desde el Modelo Médico se generan entonces políticas de asistencia social y bienestar para las personas con discapacidad, basadas en el concepto de que éstas son incapaces de cuidarse por sí solas, y de decidir y elegir en consecuencia. Es por eso que otros deciden «lo que es mejor para ellas». Hasta fines de la década del sesenta estas políticas y creencias fueron hegemónicas.

A partir de los años sesenta, se va abandonando la concepción de la persona con discapacidad como sujetos de caridad y se toma conciencia de que las personas con discapacidad son sujetos titulares de derecho. Este nuevo paradigma de la discapacidad, llamado Modelo Social, afirma que el problema está constituido por la discriminación, los obstáculos y la opresión a que son sometidas las personas con discapacidad.

El problema no nace del impedimento sino de las construcciones sociales. En el Modelo Social es la persona la que es valorada. Ella misma participa en la evaluación de sus fortalezas y necesidades y usa los recursos disponibles en servicios comunes, no especiales y segregados. Se enfatiza la necesidad de capacitar a todos los actores con quienes interactuarán en los ambientes comunes. La comunidad da la bienvenida a la diversidad, donde están comprendidas todas las personas, incluso a las personas con discapacidad. Esto trae como consecuencia una evolución de la sociedad.

La visión de derechos humanos pone a la persona en el centro, con poder de decidir sobre todos los aspectos de su vida, en pie de igualdad con todas las demás personas. Se concentra en la identificación de barreras y desarrollo de soluciones. Pone al Estado como responsable y garante del cumplimiento de todos los derechos de las personas con discapacidad.

El tratado internacional más importante para las personas con discapacidad es la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD)<sup>(28)</sup> de las Naciones Unidas, adoptada en 2006 y ratificada por Argentina en 2008. En Argentina, la CDPD tiene jerarquía constitucional, es decir que forma parte de la Constitución, que es la ley máxima del país.

La OMS cuenta entre sus grupos de trabajo con uno dedicado a la «Clasificación, evaluación, encuestas y terminología» aplicables al campo de la salud. En el marco de las actividades de este grupo se ha gestado la revisión de la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM)<sup>(30)</sup> publicada por la OMS en 1980.

El objetivo planteado en la versión de 1980 de la CIDDM se centra en clasificar las consecuencias que la enfermedad deja en el individuo tanto en su propio cuerpo, como en su persona y en su relación con la sociedad.

### **Enfermedad → Deficiencia → Discapacidad → Minusvalía**

- La **enfermedad** abarca cualquier tipo de enfermedad, trastorno o accidente. La enfermedad está clasificada por la OMS en su Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE).

- La **deficiencia** (*impairment*) es la exteriorización directa de las consecuencias de la enfermedad y se manifiesta tanto en los órganos del cuerpo como en sus funciones (incluidas las psicológicas).
- La **discapacidad** (*disability*) hace referencia a cualquier restricción o falta de capacidad (aparecida como consecuencia de una deficiencia) para llevar a cabo una actividad determinada dentro del margen que se considera normal para un ser humano.
- La **minusvalía** (*handicap*) hace referencia a la existencia de una barrera presente en el individuo, como consecuencia de una deficiencia o una discapacidad, la cual limita o impide el desarrollo del rol que sería esperable en ese individuo en función de su edad, sexo y situación social y cultural.

De acuerdo con este esquema, una enfermedad o un trastorno específico (por ejemplo, una infección en el período prenatal por citomegalovirus) da lugar a una deficiencia (lesiones cerebrales en el feto), las cuales a su vez darán lugar a una discapacidad (discapacidad para el aprendizaje) que determinarán la existencia de una minusvalía en el sujeto (incapacidad para cuidar de sí mismo adecuadamente y de funcionar con autonomía en el medio social).

En el año 2001, veinte años después, en Asamblea Mundial de la Salud aprueba la nueva versión de esta Clasificación con el nombre definitivo de «Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud», con las siglas CIF.<sup>(31)</sup>

Ya no se enuncian tres niveles de consecuencias de la enfermedad, sino que se habla de funcionamiento, como término genérico para designar

todas las funciones y estructuras corporales, la capacidad de desarrollar actividades y la posibilidad de participación social del ser humano.

La CIF se pronuncia por un enfoque bio-psicosocial que responde con un esquema de múltiples interacciones, superando la perspectiva causal y lineal de la CIDDM bio-médica imperante hasta el momento, que «localiza» la deficiencia en el sujeto.<sup>(32)</sup>

Se pasa, entonces, de un modelo basado en el individuo, que es «portador» de la deficiencia y sobre el que se actúa desde un esquema básicamente médico e individual con la pretensión de modificar su comportamiento, a un modelo basado en la concepción de la deficiencia como resultado de la interrelación del sujeto con su entorno. Desde esta visión, el sujeto y la sociedad se movilizan luchando conjuntamente para cambiar todo aquello que genera la discapacidad, es decir, no sólo la patología médica, sino también la capacitación del personal médico y paramédico comprometido en su atención, las características físicas del entorno, las actitudes de los otros, los derechos del individuo, etc.

## Bibliografía

- (1) BOTTO LD, MASTROIACOVO P. From cause to care: Triple surveillance for better outcomes in birth defects and rare diseases. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):551-555. <doi:10.1016/j.ejmg.2018.06.007>
- (2) BRENT RL. Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors. *Pediatrics.* 2004;113(4):957-968.
- (3) BRENT RL. Methods of evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. In: Sever JL, Brent RL, eds. *Teratogen Update: Environmentally Induced Birth Defect Risks.* New York, NY: Alan R. Liss; 1986; pp. 199-201.

- (4) VEIGA RV, SCHULER-FACCINI L, FRANÇA GVA, ANDRADE RFS, TEIXEIRA MG, COSTA LC, PAIXÃO ES, COSTA MDCN, BARRETO ML, OLIVEIRA JF, OLIVEIRA WK, CARDIM LL, RODRIGUES MS. Classification algorithm for congenital Zika Syndrome: characterizations, diagnosis and validation. *Sci Rep.* 2021;11(1):6770. <doi:10.1038/s41598-021-86361-5>
- (5) MARTÍNEZ FRÍAS ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1994;51(2):108-13. <doi:10.1002/ajmg.1320510206>
- (6) CASTILLA E, LOPEZ CAMELO J. The surveillance of birth defects in South America: I. The search for time clusters: epidemics. *Advances in Mutagenesis Research.* Springer; 1990.
- (7) CASTILLA EE, ORIOLI IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Public Health Genomics.* 2004;7(2-3):76-94. <doi:10.1159/000080776>
- (8) LOPEZ CAMELO JS, ORIOLI IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet Epidemiol.* 1996;13(5):469-481. <doi:10.1002/(SICI)1098-2272(1996)13:5<469::AID-GEPI3>3.0.CO;2-Y>
- (9) GILI JA, POLETTA FA, PAWLUK M, ET AL. High birth prevalence rates for congenital anomalies in South American regions. *Epidemiology.* 2015;26(5):e53-e55. <doi:10.1097/EDE.0000000000000345>
- (10) Annual Report of the International Clearinghouse for Birth Defects–ICBDSR. 2014. <[http://www.icbdsr.org/wp-content/annual\\_report/Report2014.pdf](http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf)>
- (11) KULLDORFF M, NAGARWALLA N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med.* 1995;14(8):799-810. <doi:10.1002/sim.4780140809>
- (12) KULLDORFF M. A spatial scan statistic. *Commun Stat Theory Methods.* 1997;26:1481–1496.
- (13) POLETTA FA, CASTILLA EE, ORIOLI IM, ET AL. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(24):3216-3227. <doi:10.1002/ajmg.a.32076>
- (14) GILI JA, POLETTA FA, GIMÉNEZ LG, PAWLUK MS, CAMPAÑA H, CASTILLA EE, LÓPEZ CAMELO JS. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):257-266. <doi:10.1002/bdra.23481>
- (15) ARCOS BURGOS M, MUENKE M. Genetics of population isolates. *Clin Genet.* 2002;61(4):233-247. <doi:10.1034/j.1399-0004.2002.610401.x>

- (16) PELTONEN L, PALOTIE A, LANGE K. Use of population isolates for mapping complex traits. *Nat Rev Genet.* 2000;1(3):182-90. <doi:10.1038/35042049>
- (17) DIPIERRI J, RODRÍGUEZ-LARRALDE A, BARRAI I, CAMELO JL, REDOMERO EG, RODRÍGUEZ CA, RAMALLO V, BRONBERG R, ALFARO E. Random inbreeding, isonymy, and population isolates in Argentina. *J Community Genet.* 2014;5(3):241-248. <doi:10.1007/s12687-013-0181-x>
- (18) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas. <[https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Los%20defectos%20al%20nacer%2C%20tambi%C3%A9n,5%20a%C3%B1os%20en%20las%20Am%C3%A9ricas](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Los%20defectos%20al%20nacer%2C%20tambi%C3%A9n,5%20a%C3%B1os%20en%20las%20Am%C3%A9ricas)>
- (19) LIU L, OZA S, HOGAN D, CHU Y, PERIN J, ZHU J, LAWN JE, COUSENS S, MATHERS C, BLACK RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-3035. <doi:10.1016/S0140-6736(16)31593-8>
- (20) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Anomalías congénitas. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>>
- (21) GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59. <doi:10.1016/S2-32154(17)6736-0140>
- (22) BOYLE B, ADDOR MC, ARRIOLA L, BARISIC I, BIANCHI F, CSÁKY-SZUNYOGH M, DE WALLE HEK, DIAS CM, DRAPER E, GATT M, GARNE E, HAEUSLER M, KÄLLÉN K, LATOS-BIELENSKA A, McDONNELL B, MULLANEY C, NELEN V, NEVILLE AJ, O'MAHONY M, QUEISSER-WAHRENDORF A, RANDRIANAIVO H, RANKIN J, RISSMANN A, RITVANEN A, ROUNDING C, TUCKER D, VERELLEN-DUMOULIN C, WELLESLEY D, WREYFORD B, ZYMAK-ZAKUTNIA N, DOLK H. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):F22-F28. <doi:10.1136/archdischild-2016-311845>
- (23) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y BANCO MUNDIAL. Presente y futuro de la vigilancia de defectos congénitos en las Américas. Washington, D.C.: OPS, Banco Mundial; 2020.
- (24) RITTLER M, CAMPAÑA H, HEISECKE S, RATOWIECKI J, ELIAS D, GIMENEZ L, POLETTA FA, GILI J, PAWLUK M, SANTOS MR, URANGA R, COSENTINO V, CAMELO JL. Lethality of Birth Defects

in Live Born Infants Categorized by Gestational Age and Birth Weight. *Am J Perinatol*. 2021. <doi:10.1055/s-0041-1735867>

- (25) HONEIN MA, KIRBY RS, MEYER RE, XING J, SKERRETTE NI, YUSKIV N, MARENGO L, PETRINI JR, DAVIDOFF MJ, MAI CT, DRUSCHEL CM, VINER-BROWN S, SEVER LE; NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION NETWORK. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009;13(2):164-175. <doi:10.1007/s10995-008-0348-y>
- (26) GBD 2015 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. <doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6>
- (27) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disability and health. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>>
- (28) INFOLEG. Ley 26.378. <<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/140000-144999/141317/norma.htm>>
- (29) CANNIZZARO C. *Manejo neonatal perquirúrgico e intraquirúrgico*. PRONEO. Programa de Actualización en Neonatología. Vigésimo ciclo. Modulo 4. Editorial Medica Panamericana. Junio 2020; pp.47-74
- (30) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41003/9241541261\\_eng.pdf;jsessionid=](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41003/9241541261_eng.pdf;jsessionid=)>
- (31) The ICF: an overview. <[https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icfoverview\\_finalforwho10sept.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icfoverview_finalforwho10sept.pdf)>
- (32) GARCÍA CE, SÁNCHEZ AS. Clasificaciones de la OMS sobre discapacidad. Boletín del RPD, 2001. <[ciapat.org](http://ciapat.org)>



# Embarazo múltiple

**LUCAS OTAÑO**

**CÉSAR MELLER**

**HORACIO AIELLO**

SECCIÓN MEDICINA MATERNO FETAL, SERVICIO DE OBSTETRICIA

DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE CLÍNICA TOCGINECOLÓGICA

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

## Resumen

La gestación múltiple o gemelar representa un embarazo de alto riesgo porque se asocia a una mayor tasa de morbi-mortalidad materna, perinatal e infantil comparado con embarazos únicos. Los embarazos múltiples tienen una prevalencia de 2 a 3 % de los nacimientos, pero producen alrededor del 25 % de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El principal problema está dado por la prematuridad y sus consecuencias de corto y largo plazo, seguido por los trastornos de crecimiento y las malformaciones congénitas.

## Palabras clave

Prematuridad; embarazo múltiple; morbi-mortalidad perinatal.



## Introducción

La gestación múltiple o gemelar representa un embarazo de alto riesgo porque se asocia a una mayor tasa de morbilidad materna, perinatal e infantil comparado con embarazos únicos. Los embarazos múltiples tienen una prevalencia de 2 a 3 % de los nacimientos, pero producen alrededor del 25 % de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El principal problema está dado por la prematuridad y sus consecuencias de corto y largo plazo, seguido por los trastornos de crecimiento y las malformaciones. A su vez, las complicaciones son significativamente más prevalentes en los embarazos monocoriales (MC) comparado con los bicoriales (BC) (TABLA 1) y en los embarazos triples o de mayor número.

	BC	MC	RIESGO
Malformación mayor	2 %	10 %	x 5
Muerte intraútero	1 %	6 %	x 6
Restricción de crecimiento	10 %	15 %	x 1,5
Prematuridad espontánea (<34 sem)	10 %	20 %	x 2
Lesión severa de SNC	0,3 %	3%	x 10
Parálisis cerebral	1 %	8 %	x 8

BC: BICORIALES; MC: MONOCORIALES; SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TABLA 1. COMPLICACIONES DE LOS EMBARAZOS DOBLES DE ACUERDO A LA CORIONICIDAD

## Epidemiología

La tasa de embarazo múltiple ha aumentado significativamente durante las últimas décadas. Las principales causas de este aumento son la

postergación de la maternidad con el consiguiente aumento de la edad materna al momento de la concepción, y el creciente uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

La prevalencia de embarazos gemelares monocigotas, es decir producto de la fertilización de un óvulo y un espermatozoide y posterior división dando lugar a dos embriones genéticamente idénticos, es alrededor de 1 de cada 300 embarazos y es bastante constante en todo el mundo, con un aumento leve por algunas TRA. En cambio, el gemelar dicigota, producto de la fertilización de dos óvulos y dos espermatozoides, tiene variación de acuerdo a las etnias, aumenta con la edad materna y con los antecedentes familiares, y está fuertemente influenciada por el uso de TRA. En relación a las TRA cabe agregar que también aumentaron la tasa de triples y de mayor número. Además, un problema adicional de los embarazos múltiples producto de la reproducción asistida es que se asocian con una mayor incidencia de complicaciones feto/neonatales y maternas. Las personas que van a ser sometidas a estos tratamientos deben ser informadas en relación a este incremento de riesgos.

## Clasificación

El embarazo gemelar se clasifica de acuerdo a la *cigosidad*, a la *corionicidad* y al *número de fetos*. De acuerdo a la cigosidad los embarazos gemelares pueden ser monocigotas (un óvulo y un espermatozoide) o dicigotas (dos óvulos y dos espermatozoides). Según la corionicidad se los clasifica en MC (ambos gemelos comparten la misma placenta) y BC (cada gemelo tiene su placenta). Y según el número de fetos son dobles, triples, cuádruples, etc.

La distinción entre gemelos monocigóticos y dicigóticos puede tener una importancia crucial en determinadas situaciones, tanto en la etapa prenatal como a lo largo de la vida posnatal de ambos individuos, en especial por la condición de tratarse de gemelos genéticamente idénticos.

Sin embargo, para el manejo clínico del embarazo lo más relevante es la corionicidad y el número de fetos. Asumiendo que el 99 % de los gemelares son dobles, entonces el parámetro clínico más importante y excluyente para la atención de un gemelar es la corionicidad, es decir, si los gemelos comparten la misma placenta o si cada uno tiene su propia placenta. Los gemelos que comparten la placenta, los MC, tienen más riesgo de morbimortalidad que los BC porque además de los riesgos de base por embarazo múltiple, pueden presentar patologías exclusivas de la monocorionicidad que se describirán más adelante.

### **Relación entre cigosidad y corionicidad**

Mientras que la cigosidad se refiere al tipo de concepción, la corionicidad describe el tipo de placentación. La relación entre ambas se puede observar en las **FIGURAS 1 y 2**. Reiteramos que desde el punto de vista clínico, lo más importante es la corionicidad y es útil recordar las siguientes premisas:

- Todos los dicigóticos son bicoriales
- Todos los BC son biamnióticos
- 90 % de los BC son dicigóticos y 10 % son monocigóticos
- 75 % de los monocigotas son MC y 25% BC
- Todos los gemelares MC son monocigotas
- 99 % de los MC son biamnióticos

Menos del 1% de los MC son monoamnióticos –comparten la misma bolsa– y excepcionalmente se puede dar una falta de separación completa de ambos fetos, lo que se denomina siameses.

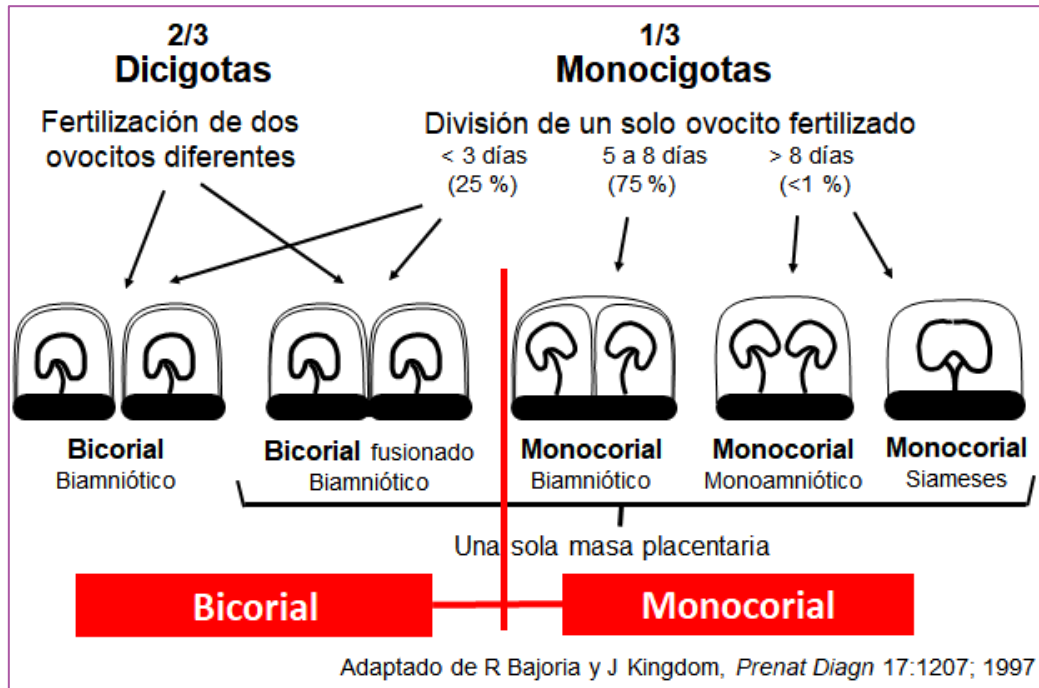


FIGURA 1. RELACIÓN ENTRE CIGOSIDAD Y CORIONICIDAD

De acuerdo al momento en que se divide el embrión, el embarazo monocigótico puede ser BC, MC biamniótico, MC monoamniótico o MC monoamniótico con fetos siameses.

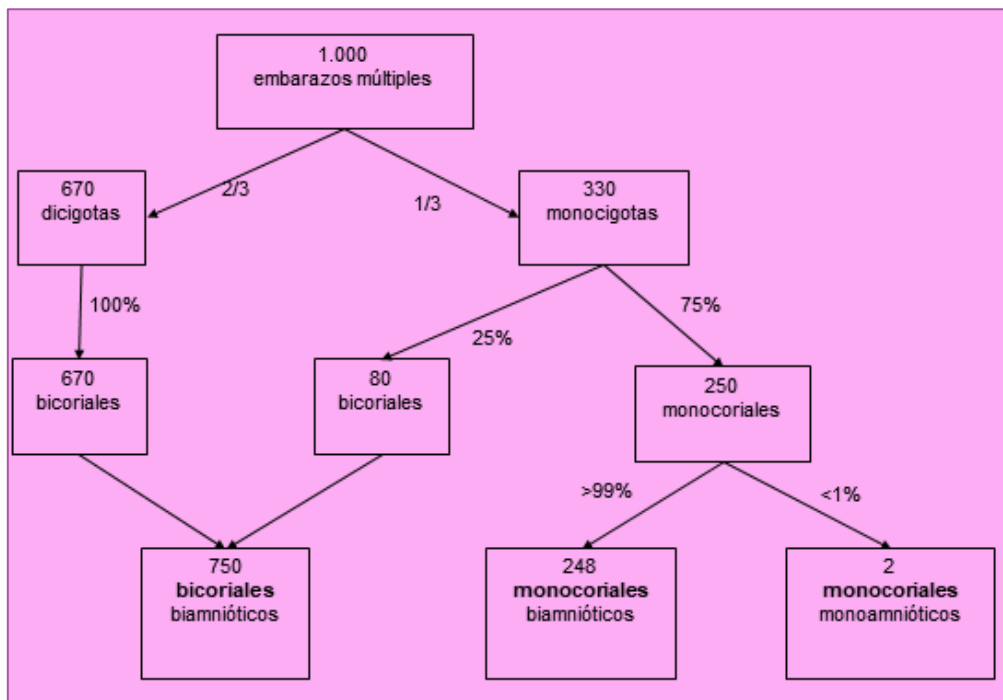


FIGURA 2. RELACIÓN ENTRE CORIONICIDAD Y CIGOSIDAD: HIPÓTESIS SOBRE 1000 EMBARAZOS MÚLTIPLES.

#### CORRELACIÓN ECOGRÁFICA

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico puede ser sospechado por una altura uterina mayor que la edad gestacional, por auscultación, por el antecedente de reproducción asistida, pero la exactitud del diagnóstico clínico es muy pobre.

El diagnóstico de certeza de embarazo múltiple se realiza por ecografía. Actualmente, tanto el diagnóstico como el seguimiento del embarazo gemelar por ecografía está estandarizado en todo el mundo. La sistemática de evaluación ecográfica incluye:

- Determinación de la corionicidad y amnionicidad
- Determinación de la edad gestacional
- Identificación y rotulación de cada gemelo
- Seguimiento ecográfico sistemático
- Detección y manejo de las complicaciones.

## **Determinación de corionicidad y amnionicidad**

La corionicidad es el principal parámetro clínico. Por lo tanto, la determinación de la corionicidad es un objetivo primario. En la práctica clínica ya no es aceptable hablar de embarazo gemelar como una condición única. El embarazo gemelar es BC o MC. Tienen diferencias en el pronóstico, en el tipo de complicaciones, en el seguimiento, en la interpretación y en el manejo de las complicaciones. Los BC son siempre biamnióticos. En los MC hay que establecer la amnionicidad (99 % de los MC son biamnióticos) (FIGURAS 1 y 2).

El diagnóstico prenatal del tipo de corionicidad es sencillo en el primer trimestre, especialmente antes de las diez semanas. En el segundo y tercer trimestre la capacidad diagnóstica de la ecografía va disminuyendo y ocasionalmente es imposible de establecer con certeza. Por eso es deseable que todos los embarazos gemelares estén clasificados de acuerdo a la corionicidad al final del primer trimestre para adecuar el seguimiento.

**Diagnóstico de corionicidad y amnionicidad antes de las 10 semanas:** la identificación de dos sacos gestacionales con un embrión en cada saco es diagnóstico de embarazo gemelar bicorial. La presencia de un saco gestacional con dos embriones dentro corresponde a un gemelar MC (FIGURA 3). Para establecer la amnionicidad de los MC hay que identificar los sacos vitelinos (habitualmente, aunque no siempre, hay un saco vitelino por cada saco amniótico) y los sacos amnióticos que en el embarazo precoz se presentan como una «burbuja» alrededor de cada embrión (biamnióticos) o ambos embriones dentro de la misma «burbuja» (FIGURA 4).

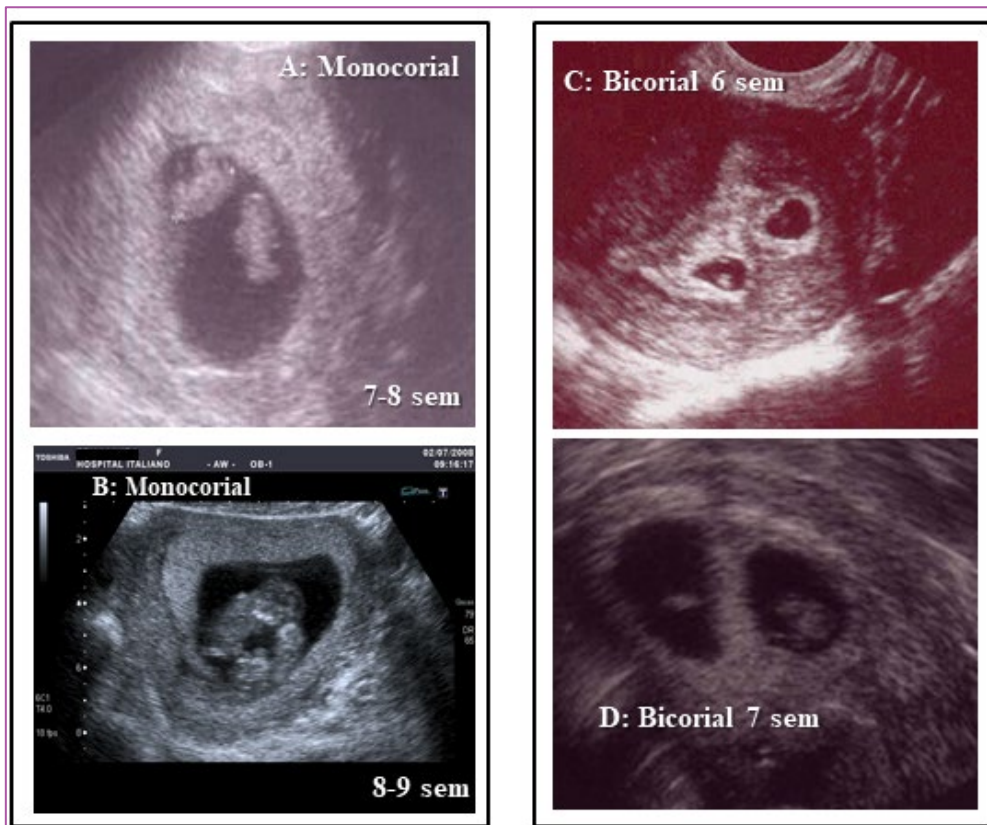


FIGURA 3. DIAGNÓSTICO DE CORIONICIDAD ANTES DE LAS DIEZ SEMANAS

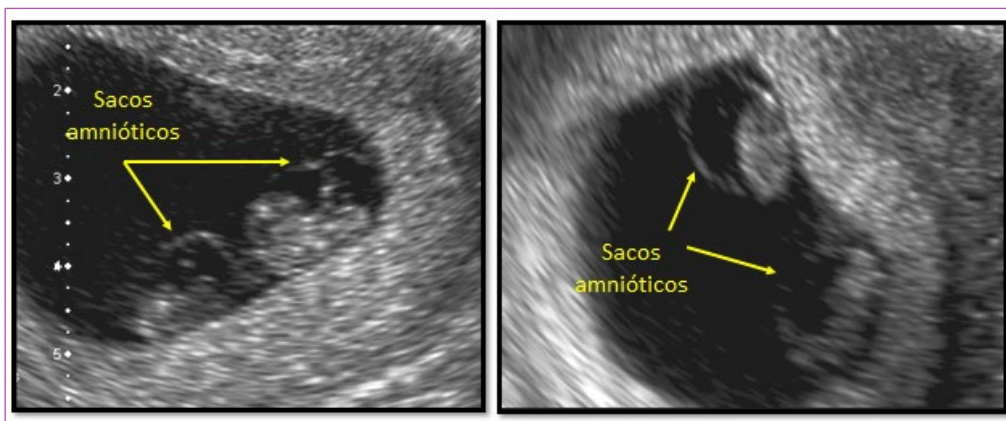


FIGURA 4. DIAGNÓSTICO DE AMNIONICIDAD ANTES DE LAS DIEZ SEMANAS

**Diagnóstico de corionicidad y amnionicidad en la ecografía de las 11-14 semanas:** se realiza en base al número de placenta y a las características de la membrana intergemelar en la zona de inserción a nivel de la placenta (FIGURA 5-7). El gemelar BC se identifica por la presencia de dos

masas placentarias, o en los casos de masas placentarias fusionadas (situación frecuente) por el signo «λ» (lambda) o del «pico» dado por la presencia de trofoblasto en la inserción de la membrana intergemelar en la placenta. Además, la membrana intergemelar es relativamente gruesa (cuatro capas, dos de amnios y dos de corion) y fácilmente identificable. En tanto en el MC biamniótico se observa una sola masa placentaria y la inserción en «T» de la membrana intergemelar delgada (sólo dos capas de amnios). Esta membrana intergemelar puede ser difícil de identificar. La no visualización de la membrana no es criterio suficiente para diagnosticar monoamnicidad. El diagnóstico de MC monoamniótico se basa en la visualización del entrecruzamiento de los cordones presente en prácticamente todos los monoamnióticos al final del primer trimestre (FIGURA 17).

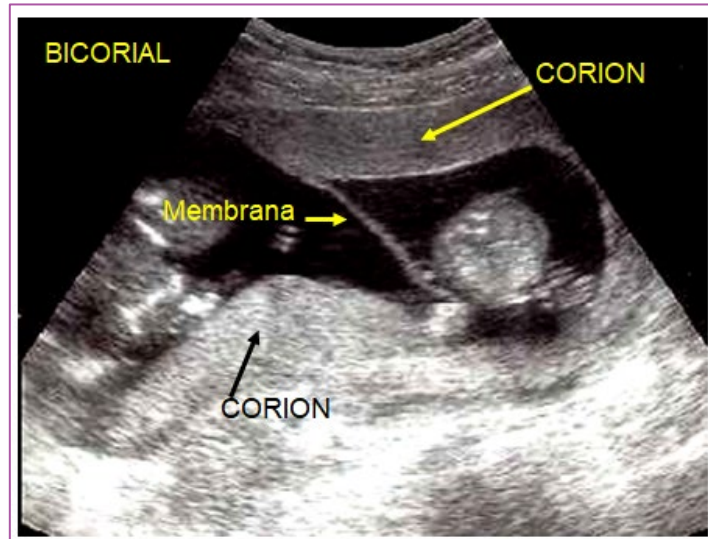


FIGURA 5. EMBARAZO MÚLTIPLE BICORIAL CON MASAS PLACENTARIAS O CORIALES SEPARADAS





FIGURA 6. GEMELAR BICORIAL 11-14 SEMANAS, MASAS PLACENTARIAS FUSIONADAS. SIGNO DE LAMBDA



FIGURA 7. GEMELAR MONOCORIAL 11-14 SEMANAS. SIGNO DE LA «T»

En segundo y tercer trimestre van dejando de verse los signos descritos a las 11-14 semanas. El diagnóstico entonces se basa en:

- número de masas coriónicas o placentarias
- características de las membranas corioamnióticas
- determinación del sexo fetal

Si la corionicidad no fue diagnosticada en primer trimestre, y se observa una sola masa placentaria, las características de las membranas no son concluyentes, los fetos son del mismo sexo y no se cuenta con una foto del primer trimestre, el embarazo debe ser manejado como MC.

## Determinación de la edad gestacional

Se siguen los mismos criterios del embarazo único. Entonces la edad gestacional se establece en primera instancia por la longitud cráneo-caudal (LCC) mayor en la ecografía de 11-14 semanas. Si no, por el diámetro biparietal mayor en segundo trimestre. En los embarazos múltiples producto de técnicas de fertilización asistida se calcula a partir de la fecha de fertilización.

## Identificación y rotulación de cada gemelo

Cada gemelo debe ser identificado desde la ecografía 11-14 semanas. Se rotula como gemelo A o 1 al que se encuentra más cerca del cérvix, y se describe detalladamente la posición (inferior/fúndico, derecho/izquierdo, anterior/posterior).

## Seguimiento ecográfico sistemático

El seguimiento ecográfico del embarazo gemelar está estandarizado. Existen distintas guías, pero esencialmente todas proponen ecografía 11-14 para determinación de edad gestacional, de corionicidad/amnionicidad, *screening* de aneuploidías y de malformaciones mayores.

Luego, si se trata de un gemelar BC, se realiza la ecografía de 20 semanas para evaluación de crecimiento, *screening* de malformaciones, y medición de longitud cervical (*screening* de parto prematuro espontáneo). Si se trata de un BC no complicado, se continúa la evaluación cada cuatro semanas.

En caso de gemelar MC no complicado, se realiza una evaluación cada dos semanas desde la semana 16 y hasta el final del embarazo. En cada

evaluación se realiza *screening* de síndrome transfundido transfusor (STT) y de restricción de crecimiento fetal selectivo (RCFsel). En la evaluación de las veinte semanas se hace la evaluación anatómica detallada (*screening* de malformaciones), la medición de longitud cervical, y se agrega el *screening* de secuencia anemia-policitemia (TAPS) a través del pico sistólico de la arteria cerebral media en cada control. Entre las 24 y 28 semanas se recomienda hacer un ecocardiograma fetal.

### **Detección y manejo de las complicaciones**

El seguimiento ecográfico periódico y más frecuente en el embarazo gemelar en relación al único tiene por objeto la detección precoz de complicaciones. Esto es especialmente relevante en los MC, que presentan una mayor tasa de complicaciones, muchas de las cuales requieren un manejo especializado e incluso intervenciones de terapia fetal. Existe consenso de que las complicaciones de los embarazos múltiples deben ser manejados por centros especializados en Medicina Fetal.

## **Complicaciones materno-fetales**

Como ya fue descrito, las complicaciones en embarazos múltiples, tanto maternas como fetales, son más frecuentes que en los embarazos únicos. A su vez, cuanto mayor el número de fetos, mayor incidencia de complicaciones. Y desde el punto de vista fetal los MC tienen mucho más riesgos.

## Complicaciones maternas

- Enfermedad hipertensiva del embarazo: 2,5 veces más
- Desprendimiento placentario: 3 veces más
- Anemia: 2,5 veces más
- Infecciones urinarias: 1,5 veces más
- Hemorragia postparto: 2 a 3 veces más

## Complicaciones fetales

- Prematuridad
- Muerte fetal
- Restricción de crecimiento intrauterino
- Malformaciones fetales
- Desequilibrios hemodinámicos en los MC

A su vez, la incidencia y severidad de las complicaciones están también relacionadas con la corionicidad y amnionicidad. Las complicaciones son más frecuentes en los MC que en los BC y, a su vez, existen complicaciones «exclusivas» de los MC.

En los embarazos BC, la circulación de los fetos es independiente aún en aquellos que evidencian una sola masa coriónica fusionada. En cambio, en todos los embarazos MC existen anastomosis vasculares entre ambos fetos a nivel placentario. Esta diferencia en la angioarquitectura placentaria constituye uno de los principales factores fisiopatológicos responsables del exceso de morbimortalidad en los MC. Además, complicaciones similares tienen una interpretación, un pronóstico y una conducta diferentes de acuerdo a la corionicidad. Dado las características, las

complicaciones y la importancia clínica de las mismas, el embarazo gemelar MC será tratado en forma separada.

## Embarazo gemelar monocorial

El embarazo gemelar MC es un embarazo de alto riesgo, siendo significativamente más alto que en los BC. Alrededor del 65-70 % cursan sin mayores complicaciones y resultarán en recién nacidos vivos y sanos. El 30-35 % restante presentarán complicaciones severas, con alto riesgo de morbimortalidad perinatal y a largo plazo.

El diagnóstico de monocorionicidad en el primer trimestre, el seguimiento y detección precoz de complicaciones, el tratamiento intra-útero y el manejo perinatal adecuado pueden prevenir muchas de estas complicaciones graves.

### Placenta monocorial

En el embarazo MC ambos gemelos comparten la misma placenta, la cual destina una porción de su masa para cada feto y contiene anastomosis vasculares que comunican ambas circulaciones (**FIGURAS 8 y 9**). Estas anastomosis pueden ser arterio-arteriales (A-A), veno-venosas (V-V) o arterio-venosas (A-V). Las primeras dos son superficiales y, por lo tanto, bidireccionales. En tanto las A-V son anastomosis profundas y unidireccionales desde la arteria a la vena.

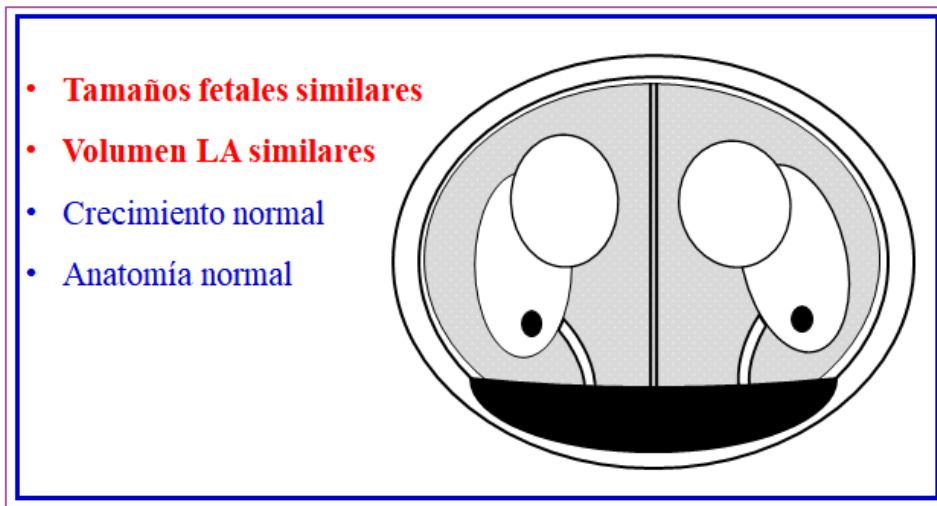


FIGURA 8. GEMELAR MONOCORIAL NO COMPLICADO: TERRITORIOS PLACENTARIOS SIMILARES Y ANASTOMOSIS SIN DESEQUILIBRIOS HEMODINÁMICOS

GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL EMBARAZO GEMELAR MONOCORIAL, ARGENTINA, 2011

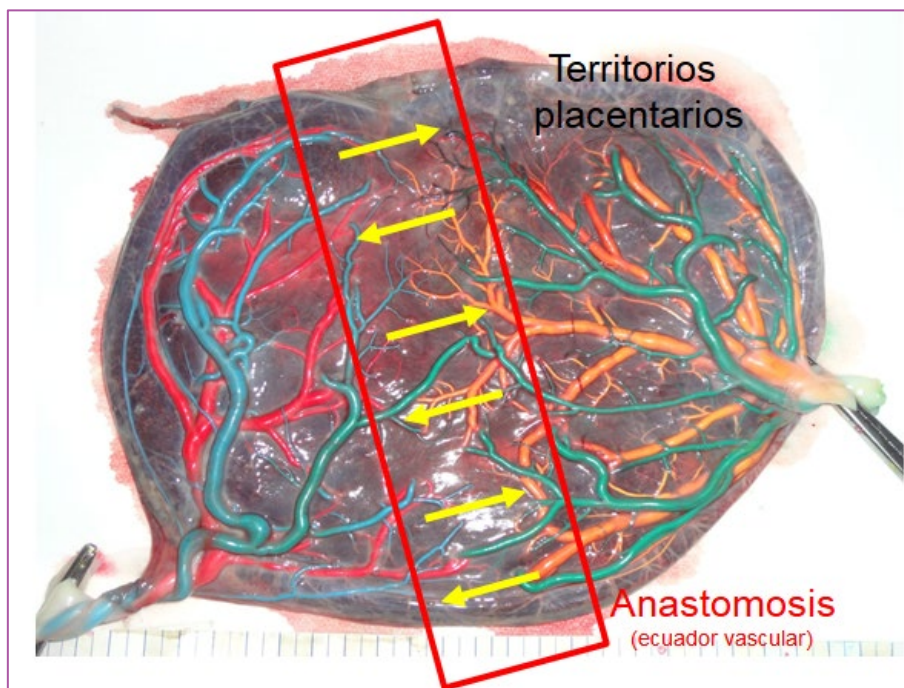


FIGURA 9. LA PLACENTA MONOCORIAL: TERRITORIOS PLACENTARIOS Y ANASTOMOSIS

Si la porción de placenta que corresponde a cada gemelo es similar y si el intercambio hemodinámico entre gemelos a través de las anastomosis

es balanceada, el embarazo suele evolucionar sin complicaciones mayores. (FIGURAS 8 y 9).

Cuando la porción de placenta de cada gemelo es muy desigual probablemente se producirá un crecimiento discordante, con RCFsel de uno de ellos (FIGURA 10).

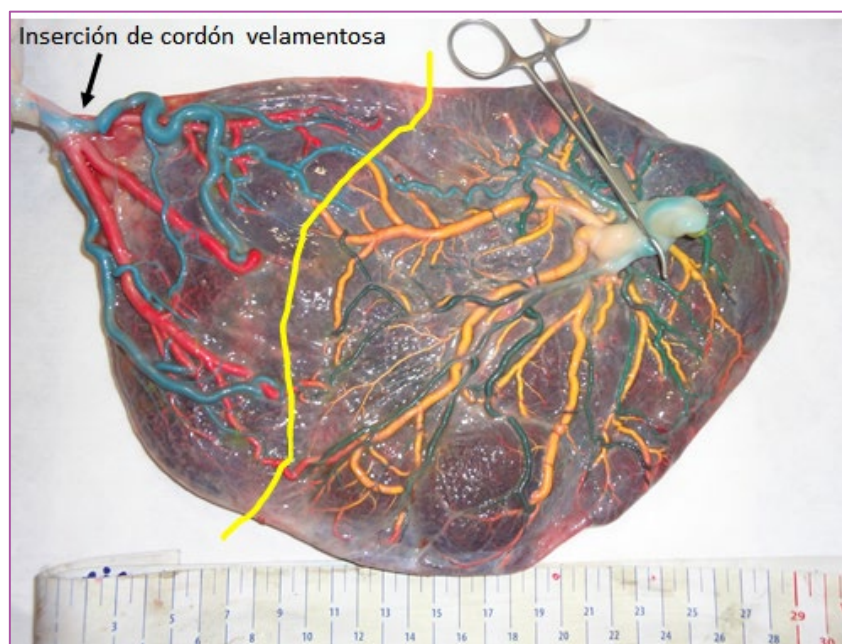


FIGURA 10. TERRITORIOS PLACENTARIOS DISCORDANTES: RCF SELECTIVO

Si el problema principal radica en una hemodinamia desbalanceada de las anastomosis hacia uno de los gemelos, se producirá un síndrome transfundido-transfusor (STT).

Las anastomosis también son responsables de desequilibrios hemodinámicos agudos en caso de muerte de un gemelo que se asocia con una hemorragia o transfusión aguda del gemelo sobreviviente.

Otra característica de este tipo de placenta es la alta prevalencia de inserción marginal y velamentosa de cordón (FIGURA 10), generalmente del feto con RCF y/o del feto donante en el STT.



Cuando el desequilibrio hemodinámico se produce a través de anastomosis muy delgadas o filiformes ( $< 1$  mm), el cuadro resultante es una pérdida crónica de sangre de un gemelo que le produce anemia, y una transfusión crónica del otro que le produce policitemia, dando lugar a la secuencia anemia/policitemia (TAPS por el acrónimo en inglés y el más usado en la literatura y en la práctica clínica) (FIGURA 11).

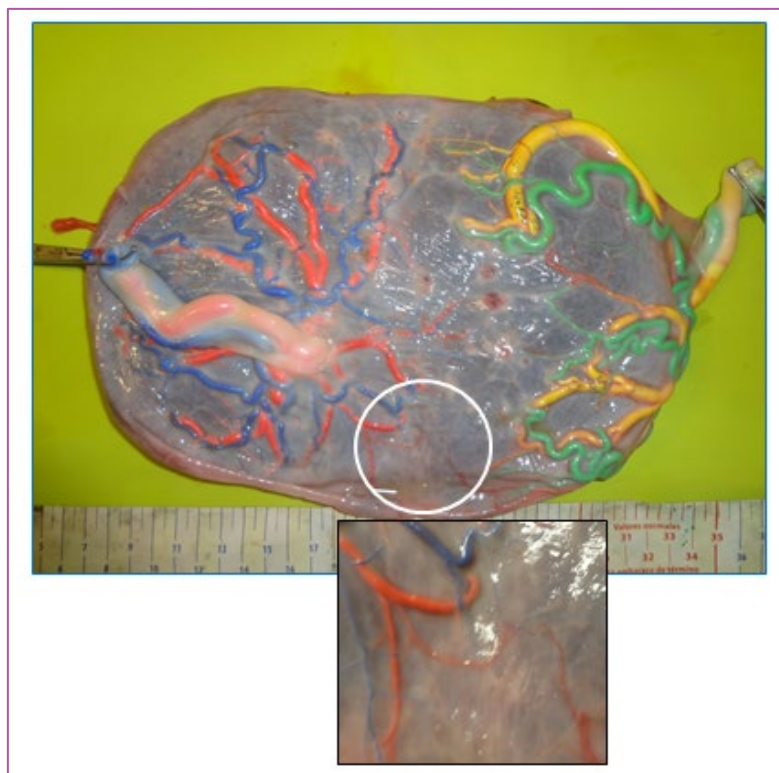


FIGURA 11. ANASTOMOSIS FILIFORME (TAPS)

### Complicaciones de los monocoriales

Existen situaciones clínicas que implican que el embarazo gemelar MC está complicado. Esto significa que tiene más alto riesgo de morbi-mortalidad perinatal y a largo plazo que el gemelar MC «no complicado». La identificación precoz de estas condiciones permite establecer las conductas más adecuadas.



Algunas de estas complicaciones están presentes desde el inicio del embarazo y muchas pueden ser detectadas durante el primer trimestre. Otras se producen mayoritariamente durante el segundo y tercer trimestre.

### **Complicaciones presentes desde el inicio del embarazo**

- Anomalías genéticas, cromosómicas y génicas (ambos gemelos suelen estar afectados): 1-2 %
- Anomalías multifactoriales: mayor riesgo de defectos del tubo neural, cardiopatías, etc. (generalmente afecta a un solo gemelo): 2-3 %
- Malformaciones exclusivas de los MC:
  - Monoamnióticos (1 de cada 25.000 embarazos)
  - Acárdico-acéfalo o TRAP (1 de cada 35.000 embarazos)
  - Gemelos siameses (1 de cada 25.000 a 80.000 embarazos)

### **Complicaciones que se desarrollan durante el embarazo**

- Muerte de un gemelo (10-15 %)
- Síndrome transfundido-transfusor (10 %)
- RCFsel (10-15 %)
- Secuencia anemia-policitemia o TAPS (3 a 5 %)

Las complicaciones en los embarazos MC se asocian con un mayor riesgo de prematuridad, de daño neurológico y muerte. Estos resultados adversos pueden estar relacionados entre sí y pueden afectar a uno o a ambos gemelos.

La prematuridad puede ser espontánea o iatrogénica, el daño neurológico puede ser secundario a la muerte de un gemelo o asociada a prematuridad, y la muerte puede producirse en uno o en ambos gemelos, ya sea intraútero o en etapa neonatal.

### Muerte de un gemelo

Puede ser consecuencia de un embarazo gemelar MC complicado (como STT o RCFsel) o, más raramente, en forma espontánea en gemelares «no complicados». La caída brusca de presión del gemelo que muere puede facilitar una hemorragia severa del sobreviviente a través de las anastomosis placentarias (FIGURA 12). Este fenómeno se asocia con un riesgo de muerte del co-gemelo y, si sobrevive, de daño neurológico severo en alrededor del 20-30 % de los casos. Cuando existe una discrepancia de tamaño significativa y muere el gemelo más grande, el riesgo de daño neurológico o muerte del co-gemelo es mayor, de alrededor del 90 %. Por todo esto, se recomienda realizar neuroimágenes pre y postnatales para evaluar el cerebro del sobreviviente.

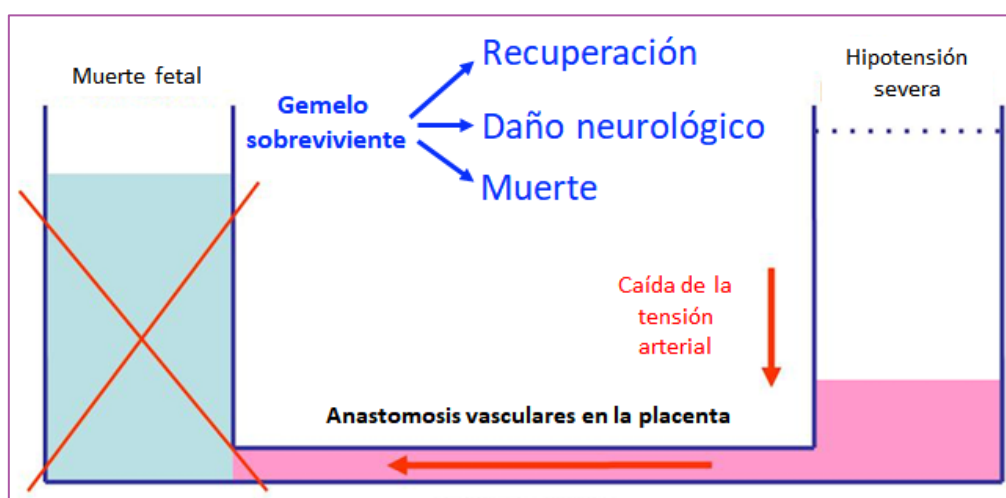


FIGURA 12. MUERTE FETAL DE UN GEMELO MONOCORIAL

Una vez que se diagnostica la muerte de un gemelo, el eventual daño ya se produjo perimortem. No hace falta provocar el nacimiento del gemelo sobreviviente. Si se hubieran producido lesiones del SNC, se podrán evidenciar a las 4 a 6 semanas del evento a través de ecografía (neurosonografía) o con más detalle en una resonancia magnética, pero de ninguna manera pueden ser evitadas con una cesárea de urgencia.

En los embarazos BC, la muerte de un gemelo no afecta en forma directa la salud del gemelo sobreviviente, dado que sus circulaciones no están comunicadas. .

### **Síndrome transfundido-transfusor (STT)**

Es una complicación grave que se produce en alrededor del 10 % de los gemelares MC, habitualmente durante el segundo trimestre. El desequilibrio hemodinámico a través de las anastomosis resulta en un oligoamnios por hipovolemia en el feto donante y un polihidramnios por sobrecarga en el receptor. El oligoamnios, definido como un BVM-LA (bolsillo vertical máximo de líquido amniótico) menor a 2 cm, y el polihidramnios, definido por un BVM-LA mayor a 8 cm, son los criterios esenciales para el diagnóstico de este trastorno. De acuerdo a la severidad del cuadro, se podrán identificar otros hallazgos ecográficos. La clasificación que se utiliza actualmente es la estadificación de Quintero (**FIGURA 13**).

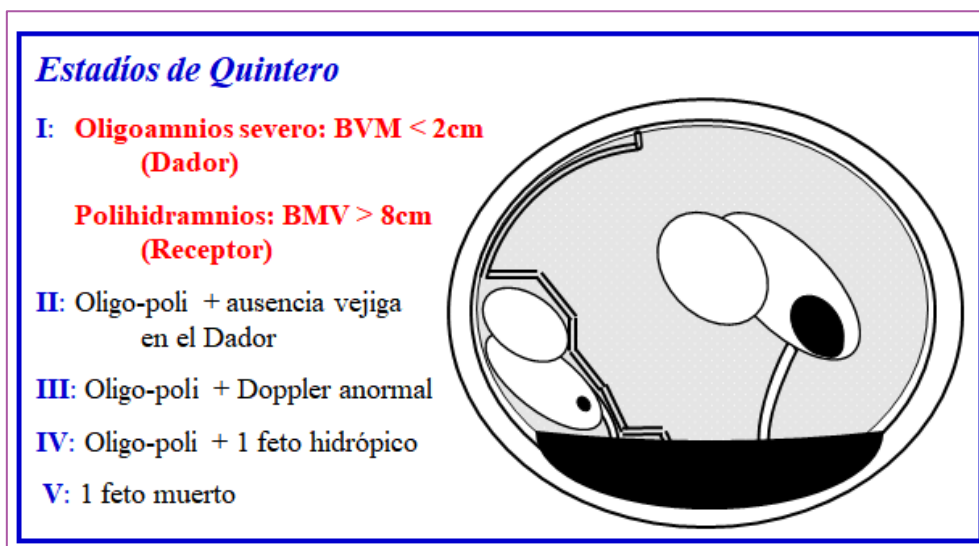


FIGURA 13. SÍNDROME TRANSFUNDIDO-TRANSFUSOR Y ESTADÍOS DE QUINTERO

GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL EMBARAZO GEMELAR MONOCORIAL, ARGENTINA, 2011

El 40 % de los casos en estadio I se estabilizan o revierten y la mejor conducta es aún controvertida.

Los estadios II, III y IV tienen muy mal pronóstico perinatal (alta morbimortalidad) para ambos fetos sin tratamiento, y deben ser asistidos con cierta urgencia.

Los tratamientos descriptos son: amniorreducción seriada, septostomía, y la ablación láser por fetoscopia. La amniorreducción seriada consiste en el drenaje de líquido amniótico del saco con polihidramnios cada vez que se reacumule. La septostomía consiste en realizar una solución de continuidad puntiforme en la membrana intergemelar para que ambos sacos queden comunicados. Ni la amniorreducción ni la septostomía corrigen el problema de base que es el desequilibrio hemodinámico a través de las anastomosis y los resultados a corto y a largo plazo son malos. El único tratamiento causal es la ablación láser por fetoscopia de las anastomosis vasculares entre gemelos, que transforma la placenta MC en una placenta funcionalmente BC.

Las evidencias son concluyentes en que la ablación láser de las anastomosis es el tratamiento de elección, con los mejores resultados perinatales y a largo plazo.

Las tasas de sobrevivencia en el tratamiento del STT por fetoscopia-láser son: alrededor del 85-90 % de al menos un gemelo y 65-70 % de ambos gemelos.

En relación al seguimiento a largo plazo, una revisión reciente reportó una tasa de daño neurológico severo de 4-13 % a los 2-6 años, y una tasa de cardiopatías congénitas del 10 %, 10-20 veces mayor que en embarazos únicos. La cardiopatía congénita más frecuente en embarazos complicados con STT es la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho en el feto receptor.

### **Restricción de crecimiento fetal selectivo (RCFsel)**

La RCFsel es, junto con el STT, una de las complicaciones propias de los gemelares MC más frecuentes. Es una complicación mayor que se desarrolla en alrededor del 15 % de estos embarazos y se asocia a un alto riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo muerte fetal, prematuridad y daño neurológico.

La definición habitual de RCFsel consiste en: un gemelo con un peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10, discrepancia de tamaño entre ambos gemelos mayor o igual al 25 % y ausencia de STT.

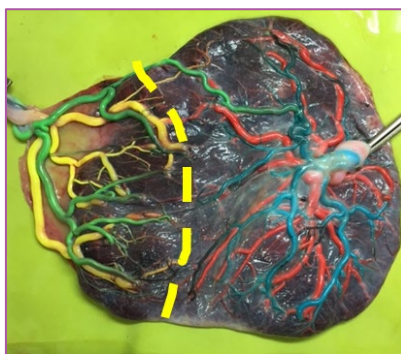
La discordancia de peso se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{(PFE del gemelo mayor - PFE del gemelo menor) / PFE del gemelo mayor}$$

Más recientemente, un consenso de expertos recomendó ampliar la definición denominando RCFsel a un embarazo MC donde el PFE de uno de los gemelos es menor al percentil 3, o cuando se encuentran presentes por lo menos dos de los siguientes criterios:

- PFE menor al percentilo 10 de un gemelo
- Circunferencia abdominal menor al percentilo 10 de uno de los gemelos
- Discordancia de PFE de 25 % o más
- Índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical del más pequeño mayor al percentilo 95

La RCFsel se produce habitualmente por una discordancia en los territorios placentarios de cada gemelo. Además el territorio placentario más chico correspondiente al gemelo con RCF tiene casi invariablemente una inserción de cordón marginal o velamentosa. También tiene una mayor prevalencia de arteria umbilical única (**FIGURA 14**).



- Tamaños fetales discordantes: > 25 %
- Vol. LA normal en gemelo normal
- Vol. LA normal o disminuído en gemelo con RCIU
- Gemelo RCIU frecuentemente:
  - Inserción del cordón marginal y/o velamentosa
  - Doppler arteria umbilical alterado

FIGURA 14. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL SELECTIVO

La historia natural y el mejor manejo de la RCFsel presenta todavía muchos interrogantes. La frecuencia de las evaluaciones Doppler y el momento oportuno de nacimiento se desconoce, aunque depende esencialmente de la edad gestacional, las características del Doppler y la severidad de la discordancia de PFE.

La clasificación del RCFsel se basa en el patrón del flujo de fin de diástole de la arteria umbilical del gemelo pequeño y se clasifica en tres tipos (FIGURA 15).

- **RCFsel tipo I:** con presencia de flujo de fin de diástole. En general tienen un buen pronóstico. En relación a los otros tipos, tiende a tener menos discrepancia de pesos, aparece más tardíamente, muestra menor deterioro del Doppler, y tiene menos riesgo de

muerte fetal y de daño neurológico. Estos embarazos nacen en promedio alrededor de las 35 semanas.

- **RCFsel tipo II:** con ausencia o flujo reverso de fin de diástole. Es de comienzo más temprano y tiene más riesgo de resultado perinatal adverso. Suele mostrar (90 % de los casos) un deterioro progresivo del Doppler similar a las RCF en embarazos únicos, pero con tiempos de latencia mucho más prolongados desde que se identifica la ausencia de flujo de fin de diástole hasta el nacimiento (54 vs 11 días). Estos embarazos se finalizan en promedio alrededor de las 30 semanas. En los casos más severos y más precoces se puede justificar un manejo activo como una fetoscopia-láser o hasta la oclusión de cordón, con el objeto de evitar la prematuridad extrema o la muerte fetal.
- **RCFsel tipo III:** cuando existe un patrón de flujo de fin de diástole alternante con presencia/ausencia/reverso. Este patrón de Doppler está dado por la presencia de una anastomosis A-A grande. Tiene una evolución más impredecible, con un riesgo de muerte fetal inesperada del feto pequeño de alrededor del 15-20 % y del feto de peso adecuado del 5-10 %, y de secuela neurológica en el gemelo de peso adecuado de alrededor del 20 %. Estos eventos estarían relacionadas por desequilibrios hemodinámicos transitorios entre gemelos a través de esa anastomosis A-A grande (> 2 mm).



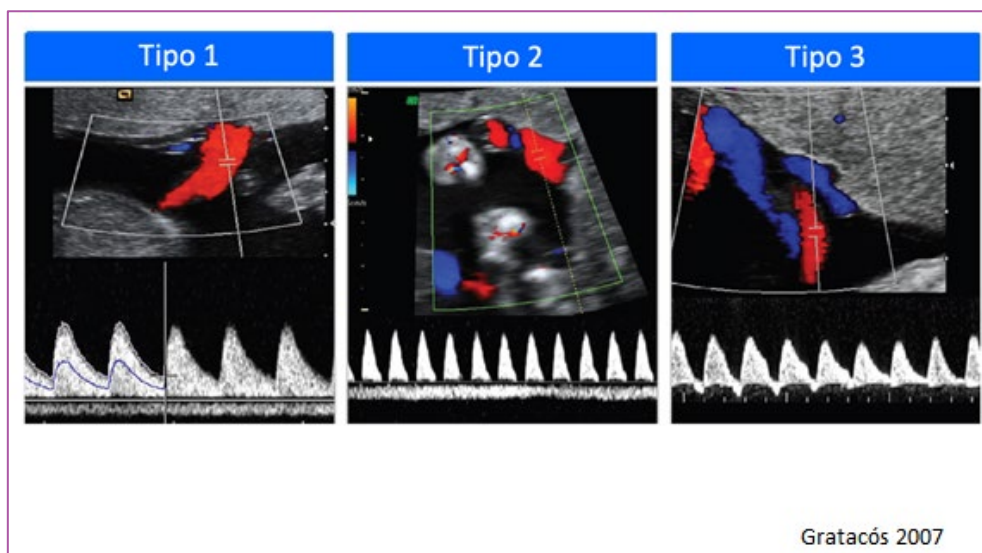


FIGURA 15. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL SELECTIVO. CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR GRATACÓS, DE ACUERDO AL PATRÓN DEL DOPPLER DE LA ARTERIA UMBILICAL DEL RCF

El principal diagnóstico diferencial de RCFsel es el STT. En el RCFsel puede observarse una discrepancia de líquidos porque la bolsa del más pequeño suele tener menos volumen, pero no se observa el oligoamnios severo ni el polihidramnios característicos del STT. Es de destacar que frecuentemente coexisten los dos cuadros y además que RCFsel es factor de riesgo para STT, con lo cual requiere seguimiento más frecuente.

### **Secuencia de anemia-policitemia entre gemelos o TAPS (*Twin anemia-polycythemia sequence*)**

El TAPS es otra forma de transfusión feto-fetal, de evolución crónica que se produce a través de una anastomosis arterio venosa muy delgadas o filiforme (< 1 mm) (FIGURA 11) que resulta en una anemia progresiva en un gemelo y policitemia en el otro. Esto puede ocurrir en forma espontánea (3 a 5 %) o luego de una fetoscopia láser (5 a 10 %). El diagnóstico prenatal se realiza por la discrepancia entre los picos sistólicos de la arteria cerebral media (PS-ACM) entre gemelos. El diagnóstico postnatal se realiza por la

discrepancia marcada entre los niveles de hemoglobina o de los hematocritos.

Es una entidad descrita hace relativamente poco (2007) y todavía no existe unanimidad en la clasificación, en el mejor manejo, las posibles intervenciones terapéuticas y el momento de aplicarlas, como así tampoco en el mejor momento de finalización

### **Gemelo acárdico-acéfalo o TRAP (*Twin reverse arterial perfusion*)**

El TRAP es una entidad en la cual existe un gemelo habitualmente normal («gemelo bomba») con otro morfológicamente anormal, sin desarrollo cefálico y generalmente acárdico (por eso también se llama gemelo acárdico o acárdico-acéfalo), que actúa como un verdadero parásito y que crece a expensas del gemelo bomba (**FIGURA 16**). Se lo denomina secuencia de perfusión arterial reversa porque el flujo en la arteria umbilical en el gemelo acárdico ingresa (en lugar de salir) al feto anómalo bombeado por el corazón del gemelo normal. Ocurre en menos del 1 % de los monocoriales con una incidencia descrita de 1 en 35.000 nacimientos.



FIGURA 16. GEMELO ACÁRDICO ACÉFALO: TRAP

Si la circulación y el crecimiento del gemelo acárdico persisten, el gemelo bomba podría mostrar signos de insuficiencia cardíaca, polihidramnios/hidrops y muerte.

El diagnóstico diferencial es con un gemelo detenido o un gemelo con acrania. La presencia de circulación dentro del gemelo acárdico y la dirección del flujo en la arteria umbilical aclaran el diagnóstico.

Luego del diagnóstico, hay que evaluar la anatomía del feto «normal» y hacer un cariotipo fetal. Alrededor del 10 % de estos embarazos tienen un cariotipo anormal. Dado el alto riesgo de muerte perinatal para el feto bomba, se han propuesto distintas intervenciones para detener la circulación del gemelo acárdico, ya sea actuando sobre el cordón o en la porción intrafetal de los vasos umbilicales. La intervención que más se utiliza es la ablación de los vasos umbilicales en el abdomen fetal, a través de una aguja guiada por ecografía con radiofrecuencia o con láser intersticial. Tradicionalmente este tipo de intervención se realizaba a partir de las 16 semanas, pero a partir de la descripción de que en una

proporción significativa de TRAP, el feto bomba se muere entre las 12 y 16 semanas, en la actualidad hay una tendencia a hacerlo alrededor de las 12-13 semanas, luego del diagnóstico.

## Embarazo monocorial monoamniótico

Los gemelares monoamnióticos (MCMA) ocurren en menos del 1 % de los gemelos monocigotas, y presentan una mayor morbimortalidad perinatal que los biamnióticos.

El diagnóstico prenatal es ecográfico. Suelen tener las inserciones placentarias de los cordones muy cercanos y no se visualiza la membrana intergemelar, pero estos datos no son suficientes para confirmar el diagnóstico. Se debe constatar el entrecruzamiento de cordones umbilicales (FIGURA 17), presente en prácticamente todos los MA en la ecografía de 11-14 semanas, para el diagnóstico de certeza.



FIGURA 17. GEMELO MONOAMNIÓTICO

Los MCMA tienen mayor prevalencia de malformaciones fetales (15 a 20 %). Se recomienda hacer una evaluación anatómica detallada en las

ecografías de 11-14 semanas, alrededor de las 20 semanas y un ecocardiografía fetal al final del segundo trimestre.

La mortalidad fetal es alta, aunque no tan elevada como clásicamente se consideraba. A partir del segundo trimestre, la mortalidad para los gemelos sin anomalías es de alrededor del 6 % antes de las 24 semanas, y del 4 a 5 % entre 24 y 30 semanas. La mortalidad fue clásicamente atribuida al entrecruzamiento de cordones. Actualmente se considera que las evidencias para esta afirmación son inconsistentes y probablemente juegue un papel central en el evento de la muerte los desequilibrios hemodinámicos entre gemelos con cordones muy cercanos y anastomosis superficiales grandes.

Existen controversias aún sobre el seguimiento en el tercer trimestre, tanto en la frecuencia y el tipo de controles que se deben hacer y si tiene que ser ambulatoria o con la embarazada internada. Sí existe consenso en la finalización del embarazo entre las 32 y 34 semanas.

### **Gemelos siameses**

Extremadamente infrecuentes, con incidencias descritas entre 1 en 25.000 y 1 en 500.000 nacimientos. Se trata de gemelos fusionados en distintas partes del cuerpo. Se producen cuando la división embrionaria se produce después del 13º día post-fertilización, aunque existen controversias sobre su origen embriológico. Se los clasifican de acuerdo al sitio de unión principal y los más frecuente son los toracópagos (unidos a nivel del tórax) y onfalópagos (a nivel del abdomen) que representan alrededor del 75 % de los casos. El diagnóstico es ecográfico, deben ser evaluados detalladamente por especialistas en medicina fetal por

ecografía y ecocardiografía, y la resonancia magnética es de ayuda en la segunda mitad del embarazo.

## Seguimiento del embarazo MC

Luego de la evaluación a las 11-14 semanas, el seguimiento comienza a las 16 semanas con ecografía cada dos semanas si no se detectan complicaciones (TABLA 2). Los objetivos del seguimiento son:

- **16-28 semanas:** tamizaje o *screening* de complicaciones severas, como STT, de RCFsel, de TAPS y de malformaciones. Se destaca que el objetivo principal es la detección precoz del STT y derivación oportuna para terapia fetal (fetoscopia-láser).
- **29-36 semanas:** tamizaje o *screening* de STT tardío, RCFsel tardío, y de TAPS.

En cada ecografía debe valorarse:

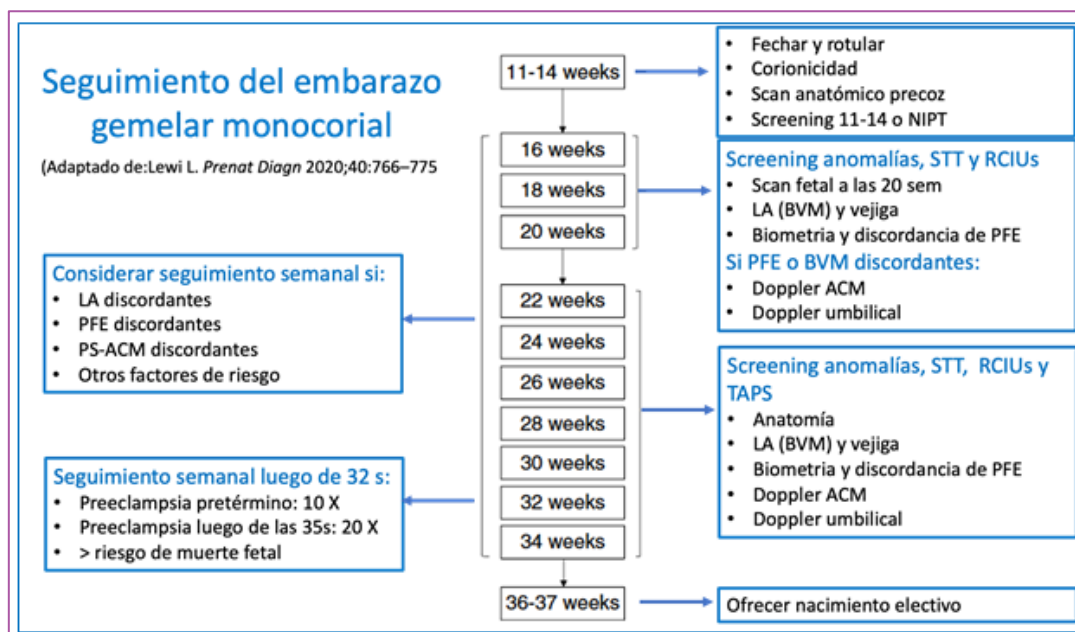
- BVM-LA en cada gemelo (para *screening* de STT)
- PFE para *screening* de RCFsel
- PS-ACM para *screening* de TAPS a partir de las 20 semanas (esta última recomendación todavía no es considerada por todas las guías)
- Scan fetal detallado alrededor de las 20 semanas
- Ecocardiografía fetal entre las 20 y 28 semanas
- Medición de longitud cervical a las 20 semanas para *screening* de prematuridad espontánea. Algunas guías los sugieren repetir cada 4 semanas hasta las 28-32 semanas. Esta última es la estrategia que se usa en nuestro centro. La falta de consenso sobre medición de longitud en gemelares se basa en la ausencia de

intervenciones efectivas para la prevención de prematuridad en este grupo de embarazos. A favor de medirlo periódicamente se argumenta que la paciente en alto riesgo de parto prematuro (longitud cervical menor de 25 mm) pueda ser derivada oportunamente a un centro con neonatología de tercer nivel, o realizar intervenciones para mejorar los resultados neonatales, como corticoides o sulfato de magnesio para neuroprotección fetal.

- Flujometría Doppler (además del PS-ACM): existe controversia cuándo comenzar el control con Doppler y su frecuencia en los «no complicados». En los complicados se usa de rutina.

### **Signos de alarma durante el seguimiento del monocorial**

Se consideran signos de alarma en general a cualquier discrepancia entre gemelos de los parámetros que se evalúan por ecografía. En la evaluación de las 11-14 semanas son signos de mayor riesgo las discrepancias en la anatomía fetal, en la longitud céfalo-caudal, en la translucencia nuchal, en el ductus venoso y en la inserción de los cordones. A partir de las 16 semanas los principales signos de alarma son las discrepancias anatómicas, de BVM-LA, de PFEs y de PS-ACM (TABLA 2). Cualquier discrepancia debe disparar un seguimiento más frecuente y especializado.



LA: LÍQUIDO AMNIÓTICO; PFE: PESO FETAL ESTIMADO; PS-ACM: PICO SISTÓLICO DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA; STT: SÍNDROME TRANSFUNDIDO-TRANSFUSOR; RCIUs: RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO SELECTIVO

TABLA 2. SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO MONOCORIAL

## Embarazos triples y de mayor número

Los embarazos triples y de mayor número tienen mucho mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales, que se incrementan a mayor número de fetos, y a su vez mayores complicaciones fetales de acuerdo a la corionicidad (aumenta con la presencia de MC). Este tipo de embarazos registró un aumento muy marcado con el advenimiento de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Actualmente, con las recomendaciones de transferir un menor número de embriones (de hecho, en muchos países la recomendación actual es la transferencia de un solo embrión), la incidencia de triples o de mayor orden ha disminuido. Sin embargo, en muchos centros en nuestro medio todavía se transfieren frecuentemente dos embriones en etapa de blastocisto (5º día postfertilización) que tienen alrededor de 2 % de riesgo de producir un gemelar MC, con lo cual en la práctica clínica una proporción significativa de embarazos triples son



triples BC (dos de los gemelos son MC) como resultado de la transferencia de dos embriones.

Todos los riesgos de complicaciones maternas y fetales descritas para embarazos dobles se encuentran muy aumentadas. Especialmente preeclampsia, diabetes gestacional y hemorragia obstétrica en la madre y prematuridad, prematuridad extrema, RCF y morbilidad perinatal y a largo plazo de los gemelos.

El seguimiento de estos embarazos deben ser preferentemente realizado por especialistas en medicina materno-fetal y el nacimiento en instituciones con estructura perinatal adecuada. En los casos no complicados se recomienda la finalización alrededor de las 35 semanas. Es decir que la tasa de prematuridad es cercana al 100 %.

Teniendo en cuenta lo discutido anteriormente, en la actualidad distintas guías consideran que dentro del asesoramiento prenatal del embarazo triple o de mayor orden se debe plantear la posibilidad de reducción del número fetal con el objetivo de mejorar el pronóstico del embarazo y disminuir la alta tasa de complicaciones maternas y fetales. Existe abundante evidencia que la reducción del número fetal de triples a dobles o a únicos en primer trimestre, aumenta un poco el riesgo de pérdida de embarazo y disminuye significativamente los riesgos descritos, especialmente de la prematuridad y sus consecuencias.

## Finalización del embarazo gemelar

### Momento de finalización

En los embarazos dobles «no complicados» se recomienda el momento del nacimiento entre las 36-37 semanas para los MC y entre las 37-38 semanas para los BC.

En los gemelares MC «complicados»: dependerá del tipo de complicación, sus características clínicas, el grado de severidad y edad gestacional. La toma de decisiones sobre el momento de finalizar estos embarazos suele ser producto del balance entre riesgo de prematuridad significativa *versus* riesgo de daño del gemelo «sano» por la muerte prenatal del co-gemelo.

En los gemelares BC «complicados», por ejemplo con RCF severa y precoz, también se debe balancear el riesgo de prematuridad de una finalización temprana de ambos *versus* el riesgo de muerte del gemelo restringido, pero teniendo en cuenta que la muerte de un gemelo no afecta la salud del sobreviviente.

### Vía del parto

Existe una tendencia en aumento de cesáreas para el nacimiento de embarazos gemelares. Sin embargo, no existen evidencias que sugieran una superioridad de una vía sobre la otra en caso de que ambos gemelos tengan presentaciones cefálicas.

En caso de que se intente un parto vaginal, se recomienda el uso de monitoreo fetal continuo, disponibilidad de realizar cesárea de urgencia y con obstetras con experiencia en partos gemelares.

## Resumen

- La mayoría de los embarazos múltiples son dobles biamnióticos, tres cuartos bicoriales y un cuarto monocoriales.
- Para el manejo clínico, el dato más relevante del embarazo gemelar es la corionicidad. En la práctica diaria no se puede

hablar más de «embarazo gemelar» como si fuera una condición única. El embarazo gemelar es MC o BC.

- Embarazo MC es aquel en el que ambos fetos comparten la misma placenta, y BC a aquel en el que cada uno tiene su propia placenta
- El diagnóstico prenatal del tipo de corionicidad/amnionicidad es ecográfico y es muy preciso en primer trimestre.
- La incidencia de complicaciones maternas y fetales son más frecuentes que en el embarazo único y aumentan con el número de fetos.
- Las complicaciones fetales son más frecuentes en los MC que en los BC y, a su vez, existen complicaciones exclusivas de los MC.
- Dentro de las complicaciones exclusivas de los MC se encuentran la muerte de un gemelo con potencial compromiso del cogemelo, el STT, la RCFsel, TRAP (acárdico-acéfalo), TAPS (secuencia anemia-policitemia), monoamniótico y siameses.
- El seguimiento está estandarizado y es más exhaustivo en los embarazos múltiples que en los simples, y más aún en los MC que en los BC.

## Bibliografía

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—  
OBSTETRICS, SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e145-e162. [doi:10.1097/AOG.0000000000004397](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004397)

BUCA D, DI MASCIO D, KHALIL A, ACHARYA G, VAN MIEGHEM T, HACK K, MURATA M, ANSELEM O, D'AMICO A, MUZII L, LIBERATI M, NAPPI L, D'ANTONIO F. Neonatal Morbidity of

- Monoamniotic Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2022;39(3):243-251. <[doi:10.1055/s-0040-1714420](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714420)>
- CHAVEEVA P, POON LC, SOTIRIADIS A, KOSINSKI P, NICOLAIDES KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):267-279. <<https://doi.org/10.1159/000358593>>
- FIGO WORKING GROUP ON GOOD CLINICAL PRACTICE IN MATERNAL-FETAL MEDICINE. Good clinical practice advice: Management of twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(3):330-337. <[doi:10.1002/ijgo.12742](https://doi.org/10.1002/ijgo.12742)>
- HECHER K, GARDINER HM, DIEMERT A, BARTMANN P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(7):525-535. <[doi:10.1016/S2352-4642\(18\)30127-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30127-5)>
- KHALIL A, BEUNE I, HECHER K, ET AL. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):47-54. <<https://doi.org/10.1002/uog.19013>>
- KHALIL A, RODGERS M, BASCHAT A, ET AL. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:247-263. <<https://doi.org/10.1002/uog.15821>>
- KILBY MD, BRICKER L ON BEHALF OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG.* 2016;124:e1-e45. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14188>>
- KILBY MD, JOHNSON A, OEPKES D (eds.). *Fetal therapy: scientific basis and critical appraisal of clinical benefits.* Second edition. Cambridge, United Kingdom; New York, NY: Cambridge University Press, 2020.
- LEWI L, DEPREST J, HECHER K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):19-30. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.09.025>>
- LEWI L, GUCCIARDO L, VAN MIEGHEM T, DE KONINCK T, VAN SCHOUBROECK D, DEVLIEGER R, DE CATTE L, DEPREST J. Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:121-133. <<https://doi.org/10.1159/000313300>>

- LEWI L. Monochorionic diamniotic twins: What do I tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2020;40(7):766-775. <<https://doi.org/10.1002/pd.5705>>
- NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). Evidence review for fetal monitoring during labour: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review G. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
- NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). Evidence review for the optimal screening programme to detect fetal growth restriction (intrauterine growth restriction) in twin and triplet pregnancy: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
- NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). Evidence review for timing of birth: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review J. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
- NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). Evidence review for ultrasound screening for fetofetal transfusion syndrome: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
- OTAÑO L, MELLER C, AIELLO H. Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics, and management. In *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother*, 4th edition (2022), by E. Albert Reece, G. Leguizamon, G. Macones, A. Wiznitzer. Ed. Wolters Kluwer, pp. 48-58.
- PATIENT SAFETY AND QUALITY COMMITTEE, SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE, HOSKINS IA, COMBS CA. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Updated checklists for management of monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):B16-B20. <[doi:10.1016/j.ajog.2020.08.066](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.066)>
- SENAT M-V, DEPREST J, BOULVAIN M, ET AL. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:136-144. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa032597>>
- SLAGHEKKE F, LOPRIORE E, LEWI L, MIDDELDORP JM, VAN ZWET EW, WEINGERTNER A-S, ET AL. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twinto- twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2144-2151. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62419-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62419-8)>
- TOLLENAAR LSA, SLAGHEKKE F, LEWI L, COLMANT C, LANNA M, WEINGERTNER AS, RYAN G, ARÉVALO S, KLARITSCH P, TAVARES DE SOUSA M, KHALIL A, PAPANNA R, GARDENER GJ, BEVILACQUA E, KOSTYUKOV KV, BAHTIYAR MO, KILBY MD, TIBLAD E, OEPKES D, LOPRIORE E. Spontaneous

twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):213.e1-213.e11. <[doi:10.1016/j.ajog.2020.07.041](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.041)>

TOLLENAAR LSA, SLAGHEKKE F, LEWI L, VILLE Y, LANNA M, WEINGERTNER A, RYAN G, ARÉVALO S, KHALIL A, BROCK CO, KLARITSCH P, HECHER K, GARDENER G, BEVILACQUA E, KOSTYUKOV KV, BAHTIYAR MO, KILBY MD, TIBLAD E, OEPKES D, LOPRIORE E; COLLABORATORS. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):378-387. <[doi:10.1002/uog.22042](https://doi.org/10.1002/uog.22042)>

VAN MIEGHEM T, ABBASI N, SHINAR S, KEUNEN J, SEAWARD G, WINDRIM R, RYAN G. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2S):100520. <<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100520>>



# Rotura prematura de membranas

**ELBA MIRTA ALICIA MORALES**

HOSPITAL MATERNO NEONATAL «E. T. DE VIDAL»

DEPARTAMENTO DE LA MUJER Y EL NIÑO

FACULTAD DE MEDICINA (UNNE)

## Resumen

La rotura prematura de membranas es la rotura de las membranas coriamnióticas después de las 21,6 semanas y hasta dos horas antes del inicio del trabajo de parto. Ocurre en el 3 al 18 % de los embarazos, la quinta parte antes de las 37 semanas, contribuyendo al 30 % de los nacimientos prematuros. El diagnóstico es mayormente clínico y para su manejo y tratamiento se deben considerar la edad gestacional y presencia de corioamnionitis. La antibioticoterapia, maduración pulmonar y la neuroprotección fetal han reducido la morbimortalidad neonatal, mejorando el pronóstico en la evolución posnatal.

## Palabras clave

Rotura prematura de membranas; corioamnionitis; prematurez; neuroprotección.

## Relevancia de la rotura prematura de membranas

La rotura prematura de membranas (RPM) ocurre en el 3 al 18 % de los embarazos.<sup>(1, 2, 3)</sup> La mayor parte se produce en gestaciones de término (80 %), sin embargo el 20 % que se produce antes del término cobra relevancia porque contribuye con el 30 % de los prematuros. La prematurez se asocia al 55 % de las muertes en el primer año de vida, en el caso de los neonatos prematuros con RPM el riesgo de sepsis neonatal se incrementa además de contribuir a la morbilidad materna por procesos infecciosos y hemorragia posparto.<sup>(4, 5)</sup>

## Definición

Es la rotura de las membranas corioamnióticas, después de las 21,6 semanas de edad gestacional y hasta dos horas antes del inicio del trabajo de parto. El tiempo transcurrido desde la rotura de las membranas al parto se denomina *tiempo de latencia*.

## Etiopatogenia

En la mayor parte de los casos no se puede determinar qué causa la rotura prematura de membranas.

Hay condiciones obstétricas que se asocian, tales como la hemorragia en el primer y segundo trimestre y la distensión uterina por polidramnios y embarazo gemelar que debilitan las membranas.<sup>(6)</sup>

Las infecciones del tracto genital y urinario, las de origen dentario se han asociado a la rotura prematura de membranas ya sea en forma directa o por vía hematógena. Las bacterias producen fosfolipasa, estimulando la síntesis de prostaglandinas (PG) E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> $\alpha$  por el amnios, corion y decidua.



La participación de colagenasas bacterianas así como la producción de citoquinas pueden estimular vías celulares que producen parto prematuro y rotura de membranas.

El aumento de PG, principalmente PGE2, además de los efectos en la dinámica uterina conduce a la activación de metaloproteinasas que por acción catalítica participan en la degradación del colágeno de la membrana corioamniótica.<sup>(7)</sup>

El tabaco, por quimiotaxis de los leucocitos, produce liberación de elastasa, inactivación de inhibidores de proteasas disminuyendo el colágeno y la elastina, comprometiendo la estructura de las membranas.

Un meta-análisis sobre suplementación con vitamina C y E y resultados maternos y perinatales encontró un incremento de los casos de RPM, los autores no pudieron encontrar explicación fisiopatológica a este hallazgo.<sup>(8)</sup>

También se han descrito otros factores de riesgo como el bajo nivel socioeconómico, el antecedente de cirugías a nivel del cuello uterino (conización cervical), el bajo peso materno y antecedente de RPM en embarazos previos.

Hay coincidencia en que la RPM es multifactorial y que puede responder a diferentes mecanismos etiopatogénicos.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, en una muy baja proporción alrededor del 10 % se deberán realizar estudios para su confirmación.

La embarazada concurre a la consulta refiriendo la salida de líquido abundante por vagina, habitualmente transparente, con olor a hipoclorito

de sodio. En ocasiones puede referir en cantidad escasa e intermitente. Es importante interrogar acerca de fecha, hora, forma de inicio, cantidad, color y olor.

El médico puede constatar esta hidrorrea en forma directa al colocar la paciente en posición ginecológica, en caso contrario debe proceder al examen.

Con técnica aséptica colocará un espéculo estéril visualizando el cérvix, verificando la presencia de líquido amniótico (LA) en fondo de saco vaginal o la salida por el orificio cervical en forma espontánea o mediante la maniobra de Tarnier. Esta última consiste en elevar la presentación y observar si fluye LA.

***No realizar tacto vaginal a menos que la paciente presente signos de trabajo de parto activo o parto inminente.***

Si en el examen no se constata LA, se deben realizar pruebas complementarias:

- **Prueba de pH:** el medio vaginal ácido se neutraliza por la presencia de líquido amniótico. Se toma una muestra del sitio de mayor colección de líquido y se coloca una tira reactiva de nitrazina durante quince segundos, quien vira de color con el cambio del pH, según el color tendremos el pH, y si este es neutro, se confirmará la presencia de líquido amniótico. La presencia de vaginosis bacteriana, sangre o soluciones antisépticas aumentan la tasa de falsos positivos.
- **Prueba de cristalización:** el cloruro de sodio presente en el líquido amniótico cristaliza en forma de hoja de helecho al

secarse. Se debe extraer líquido de la cavidad vaginal, haciendo un extendido en un portaobjeto, secar al aire, y observar en el microscopio la presencia de dicha cristalización. La combinación de la prueba de nitrazina y cristalización aumentan la precisión diagnóstica en un 93 %.<sup>(9)</sup>

- **Prueba de la tinción de células:** las células lipídicas se tiñen de color naranja con el sulfato de azul de Nilo, la presencia de estas células evidencia la descamación de la piel fetal contenidas en el líquido amniótico. Colocar una gota del líquido que fluye de la cavidad vaginal en un portaobjeto, agregando una gota del colorante, cubrir con el cubreobjetos, desecando en calor suave. Si se visualizan células naranjas se confirma la presencia de líquido amniótico.
- **Pruebas bioquímicas:** son de alto costo, de baja disponibilidad y limitado a casos individuales y ante la imposibilidad de confirmar el diagnóstico clínicamente o mediante las pruebas de cristalización o nitrazina.
  - $\alpha$ -1-microglobulina de la placenta (PAMG-1 [AmniSure®]): detecta la presencia de PAMG-1 en las secreciones vaginales. Sensibilidad de 96,8 %.
  - *Insulin Like Growth Factor* IGF BPI, proteína ligadora del factor de crecimiento insulino IGFsBP-1 [Actim PROM®], su concentración es muy elevada en el líquido amniótico, por lo que su presencia certifica la RPM, tiene una sensibilidad de 92 %.<sup>(10)</sup>
- **Ecografía:** la observación ecográfica de una reducción del volumen de líquido amniótico complementa el diagnóstico realizado por observación directa y/o especuloscopia o confirmado por los tests. Si no pudo confirmarse el diagnóstico, la

presencia de un líquido amniótico disminuido por si sólo no permite asegurar una RPM, en dicho caso será necesario descartar otras causas de oligoamnios.<sup>(11)</sup>

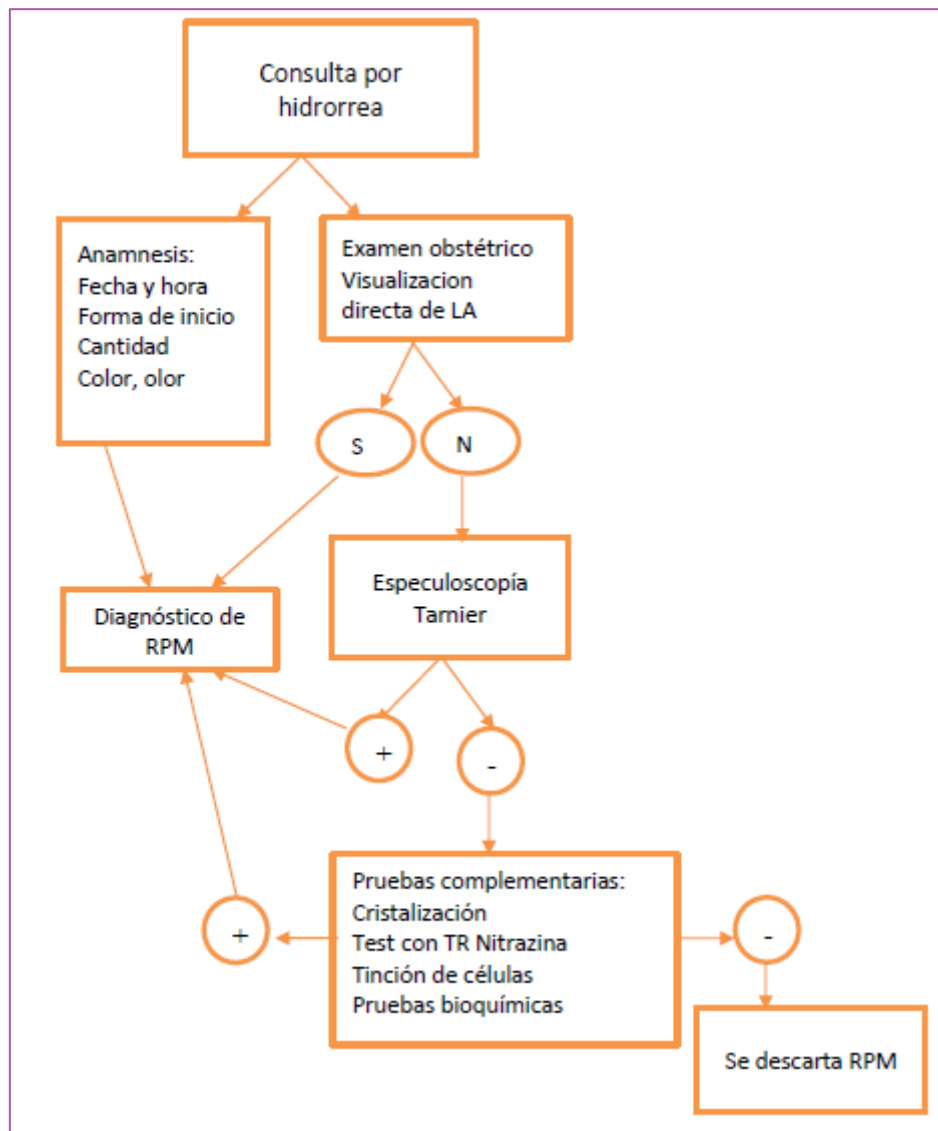


FIGURA 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

## Complicaciones de la RPM

Las complicaciones pueden ser maternas o fetales.

## Complicaciones maternas

Durante el embarazo principalmente el riesgo de corioamnionitis está incrementado, asociándose en el posparto a endometritis puerperal y/o infección del sitio quirúrgico. Se describen otras complicaciones tales como el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI).<sup>(12)</sup>

## Complicaciones fetales

La prematurez es la más relevante de las complicaciones, dado que implica en el periodo neonatal morbilidad grave, que abarca desde la membrana hialina, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal a la sepsis.<sup>(12)</sup> La sobrevida de un prematuro puede implicar secuelas que comprometan el desarrollo en la vida posnatal desde displasia broncopulmonar a alteraciones del neurodesarrollo.<sup>(13)</sup>

El oligohidramnios se asocia a compresión del cordón, hipoplasia pulmonar y deformidades fetales. Estas dos últimas se presentan en RPM muy tempranas en el segundo trimestre, con una exposición muy prolongada a la disminución del líquido amniótico, que llevan a las malformaciones de posición como pie bot, artrogrifosis, tortícolis y en algunos casos la secuencia Potter (facie y miembros alterados).<sup>(14)</sup>

## Manejo de la RPM

Consideraremos primero las intervenciones disponibles para el manejo de la RPM y en segundo lugar la conducta según la edad gestacional, las condiciones fetales y la presencia de infección del corion-amnios y/o la cavidad amniótica.

## Intervenciones disponibles para el manejo de RPM

### Antibioticoterapia

Los antibióticos han comprobado su beneficio en la RPM antes de las 37 semanas (RPMPT). Una revisión sistemática sobre 22 ensayos clínicos aleatorizados publicada en la *Cochrane Database of Systematic Reviews* incluyó 6.872 mujeres, demostrando la reducción estadísticamente significativa de corioamnionitis, nacimiento dentro de las 48 horas y los 7 días desde el inicio del tratamiento, infección neonatal, uso de surfactante, oxigenoterapia neonatal y scan ecográfico cerebral anormal previo al alta del neonato.<sup>(15)</sup> Los meta-análisis de cualquier antibiótico *versus* placebo tuvieron la evidencia más fuerte sobre su beneficio. Cabe señalar que en esta revisión también se encontró que la combinación de amoxiclavulánico no debía ser recomendada debido al incremento de enterocolitis necrotizante, RR 4,72, 95 % CI 1,57 a 14,23 (TABLA 1).

VARIABLE DE RESULTADO	RR	IC 95 %
Coriamnionitis	0.66	0.46 – 0.96
Nacimiento dentro de las 48 horas	0.71	0.58 – 0.87
Nacimiento dentro de los 7 días	0.79	0.71 – 0.89
Infección neonatal	0.67	0.52 – 0.85
Uso de surfactante	0.83	0.72 – 0.96
Oxigenoterapia neonatal	0.88	0.81 – 0.96
Scan ecográfico cerebral anormal previo al alta del neonato	0.81	0.68 – 0.98

TABLA 1. CUALQUIER ANTIBIÓTICO *VERSUS* PLACEBO

Los antibióticos van a permitir prolongar la fase de latencia y reducir la morbilidad materno neonatal a corto plazo. No hay evidencia de beneficios a largo plazo, así lo demostró uno de los ECA con seguimiento de los niños a los 7 años y 11 años.<sup>(16, 17)</sup>

Las ventajas sobre la morbilidad a corto plazo permiten recomendar sistemáticamente los antibióticos en la RPM de pretérmino.

¿Cuál es el antibiótico de elección y cuál debería ser la duración del tratamiento?

No hay consenso sobre qué antibiótico y por cuánto tiempo prescribir. La Guía de Recomendaciones para la atención de la RPM del Ministerio de Salud de la Nación propone el siguiente esquema:<sup>(18)</sup>

- Ampicilina 2 g IV cada 6 horas + eritromicina 500 mg vía oral cada 6 horas por 48 horas

Continuar con:

- Ampicilina 500 mg vía oral cada 6 horas + eritromicina 500 mg vía oral cada 8 horas durante 5 días

El esquema tiene un nivel de recomendación A, propuesta en diferentes guías de práctica clínica.<sup>(12, 19)</sup> Evaluado en 614 mujeres con RPM entre las 24 y 32 semanas, toma como medidas de resultado primarias un *score* compuesto por una o más de las siguientes variables: muerte fetal o infantil, dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrotizante en etapa 2 o 3, sepsis dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento. Además, analiza cada uno de estos resultados en forma individual y la prolongación del embarazo. En el total de la muestra estudiada la medida de resultado primaria fue 44 % en el grupo en estudio y de 52,9 % en el grupo control con  $p= 0.04$ . En el análisis individual las variables de resultado dificultad respiratoria (DR) y

enterocolitis necrotizante (ECN) fueron menos frecuentes en el grupo tratado: DR 40,5 % vs 48,7 % P=0.04 ECN 2,3 % vs 5,8 % P=0.03.<sup>(20)</sup>

En la terapia con antibióticos también se debe considerar la profilaxis para estreptococo del grupo B (EGB).

### ***Uso de corticoides en maduración pulmonar fetal***

La administración de corticoides en embarazadas con RPM de pretérmino reduce el riesgo de síndrome de distress respiratorio (RR 0,81 IC 95 % 0,67-0,98) y la hemorragia intraventricular (RR 0,49 IC 95 % 0,25-0,96), sin incrementar el riesgo de corioamnionitis o sepsis neonatal.<sup>(21)</sup> Recomendación A, con nivel de evidencia I++, se puede utilizar betametasona o dexametasona.

- Betametasona: 2 dosis de 12 mg vía IM cada 24 horas (una ampolla de 12 mg contiene 6 mg de fosfato + 6 mg de acetato) administrando una dosis total de 24 mg.
- Dexametasona: 4 dosis de 6 mg IM cada 12 horas, dosis total: 24 mg.

La maduración pulmonar fetal está indicada entre las 24 y 34 semanas, se ha discutido sobre la administración de un único ciclo o dosis en ciclos repetidos. En el estudio del MACS Collaborative Group demostraron que realizar corticoides cada 14 días no ha mejorado los resultados neonatales, asociándose a menor peso, estatura y circunferencia cefálica de los neonatos al nacimiento.<sup>(22)</sup> El seguimiento de los niños a los 2 y 5 años no mostró diferencias en la mortalidad o discapacidad en uno u otro grupo.<sup>(23, 24)</sup> Diferentes GPC recomiendan dosis única, considerando sólo en casos individuales un nuevo ciclo de maduración.<sup>(12, 18, 19, 25)</sup>

Sin embargo, recientemente se publicó una revisión actualizada de dosis repetida de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro en



Cochrane Library, en donde se describe que las dosis repetidas de corticosteroides a los siete o más días después de un ciclo inicial, en comparación con no repetir, redujo el riesgo de que los lactantes presentaran SDR (RR 0,82 IC 95 % 0,74 a 0,90) con número necesario a tratar para lograr un resultado beneficioso de 16 lactantes, no se constató ningún efecto en la enfermedad pulmonar crónica (RR 1 IC 95 % 0,83-1,22). No hay evidencia clara sobre el efecto beneficioso o perjudicial en la muerte fetal o neonatal, hemorragia intraventricular grave, en la enterocolitis necrotizante y en la sepsis materna y no se demostró diferencias en el neurodesarrollo de los niños en el seguimiento a hasta los 12 años. Esta nueva evidencia, reducción de morbilidad en el período neonatal sin compromiso del desarrollo neurológico en la infancia deberá ser motivo de reevaluación de las GPC.<sup>(26)</sup>

### ***Corticoides después de las 34 semanas***

La administración entre las 34 y las 36,6 semanas reduciría el distress respiratorio (RR 0,74 IC 95 % 0,61-0,91), con un significativo efecto en el DR severo (RR 0,55 IC 95 % 0,33-0,91). También el soporte respiratorio, tal como la ventilación mecánica y los días de terapia con oxígeno tienen una importante disminución en los neonatos cuyas madres recibieron la terapia con un ciclo de corticoides.<sup>(27, 28)</sup> Algunas GPC consideran la maduración pulmonar en estas edades gestacionales y otras expresan que se requiere mayor evidencia.

### **Tocólisis**

La tocólisis es una de las intervenciones más controvertidas en el manejo de la RPM. No hay en la actualidad evidencia fuerte y cierta que apoye o refute su utilización. Una revisión de ocho estudios publicada en

2014 informó que aumentaba el tiempo de latencia disminuyendo el trabajo de parto a las 48 horas de la rotura, pero se asoció a mayor frecuencia de corioamnionitis y no hubo efectos beneficiosos en los neonatos. Pero de los ECA incluidos en la revisión sólo dos realizaron antibioticoterapia y corticoides, terapias recomendadas y efectivas.<sup>(29)</sup> Recientes estudios mantienen la disyuntiva acerca de recomendar o no drogas útero-inhibidoras ante la falta de certeza y fuerza de la evidencia.<sup>(30, 31)</sup>

No hay consenso en las GPC acerca de la tocólisis, algunas no recomiendan la indicación de útero-inhibidores<sup>(21)</sup> mientras que en otras proponen su utilización en forma profiláctica para permitir la acción de los corticoides y antibióticos,<sup>(14, 18, 19)</sup> y otras la recomiendan ante la presencia de contracciones uterinas siempre y cuando se descarte corioamnionitis.<sup>(25)</sup>

¿Qué droga tocolítica utilizar? No hay una droga que haya demostrado mayor beneficio que otra en la RPM de pretérmino. Se utilizan en iguales dosis y esquemas que en amenaza de parto prematuro.

### **Neuroprotección con sulfato de magnesio (SM)**

Los neonatos prematuros que sobreviven pueden desarrollar parálisis cerebral (PC), trastornos cognitivos, ceguera y patologías auditivas.

El sulfato de magnesio (SM) administrado en embarazos con riesgo de parto prematuro puede reducir el daño a nivel cerebral, su acción se explica por varios mecanismos:

- Estabilidad hemodinámica, reduciendo la vasoconstricción y mejorando la perfusión cerebral.

- Propiedades antioxidantes, con reducción del daño cerebral en situaciones de hipoxia, disminuyendo el exceso de radicales libres de oxígeno.
- Propiedades antiinflamatorias, disminuyendo el nivel de citoquinas inflamatorias y el daño neuronal.
- Interfiriendo con la acción del glutamato a nivel de los receptores de los aminoácidos neurotransmisores excitatorios, reduciendo la lesiones neuronales

La administración de SM en embarazos de menos de 37 semanas, evaluado en un revisión de cinco ECA redujo en un 40 a 45 % la PC RR 0.68 IC 95 % 0.54-0.87.<sup>(32)</sup>

En otra revisión evaluando embarazos con edad gestacional menor de 34 semanas, el riesgo de parálisis cerebral fue de RR 0.69 IC 95 % 0.55-0.88, (FIGURA 2).<sup>(33)</sup>

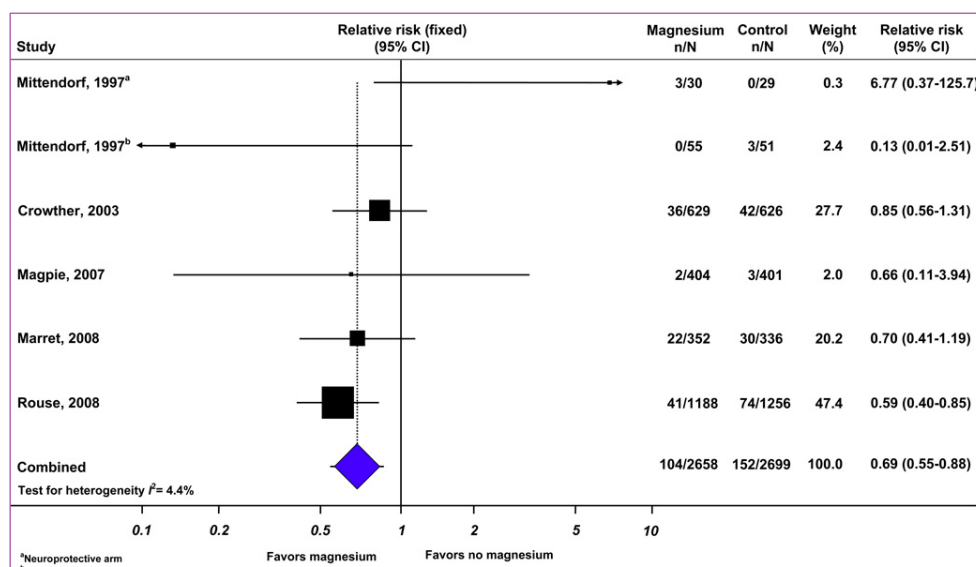


FIGURA 2. EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA PARÁLISIS CEREBRAL

TOMADO DE CONDE AGUDELO A Y ROMERO R

En línea con las dos revisiones ya mencionadas, **CONSTANTINE** y cols. encuentra similares efectos beneficiosos del SM, realizando además un análisis en las gestaciones menores de 30 semanas en donde se observa una reducción de 31 % de parálisis cerebral RR 0.69 IC 95 % 0.52-0.92. El número de fetos necesarios a tratar fue de 46 para reducir un caso de PC en aquellos niños con sobrevida a los 18-24 meses.<sup>(34)</sup>

Los efectos del SM específicamente en RPM de pretérmino fueron evaluados por **JUNG** y cols., hallando menor riesgo de hemorragia intraventricular (RR 0.35 IC 95 % 0.17-0.71) y PC (RR 0.31 IC 95 % 0.10-1.00) en el grupo tratado con SM entre las 23 y 27 semanas, mientras que en el grupo entre 28-31 semanas no hubo diferencias significativas.<sup>(35)</sup> En la RPM complicada con corioamnionitis, el SM no parece beneficiar al neonato en la reducción de PC, según el análisis realizado en un subgrupo de mujeres con RPM y corioamnionitis del BEAM Trial.<sup>(36)</sup> En una revisión sobre intervenciones en el manejo de la corioamnionitis, los autores revisaron los datos para verificar falta de efectividad del SM en la corioamnionitis. Aplicando el test de interacción para análisis de subgrupo concluyeron que no había diferencias en el efecto del SM para reducir la PC ante la presencia o no de corioamnionitis.<sup>(37, 38)</sup>

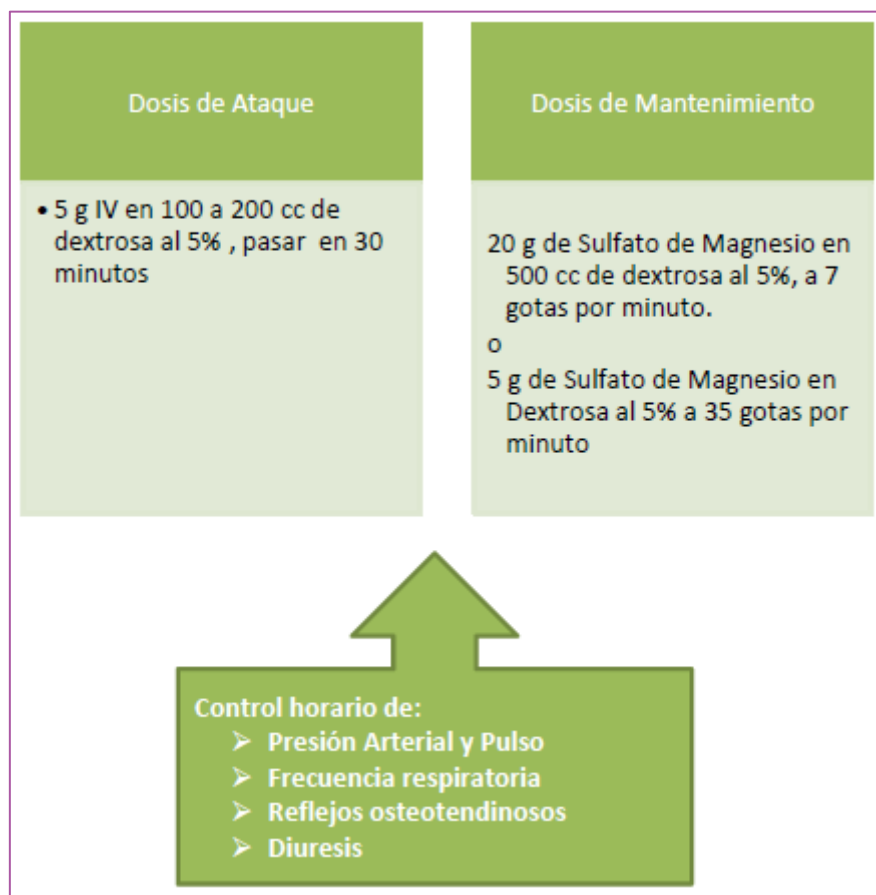
### ***¿Cómo se realiza la terapia con SM?***

- La administración se realizará ante el riesgo de parto prematuro inminente entre las 24 y 32 semanas.
- Si se decide la interrupción del embarazo en forma electiva administrar desde 4 horas antes.

Utilizar bomba de infusión para mejor control de la perfusión, ya que el SM puede provocar efectos adversos maternos graves tales como disminución de los reflejos tendinosos, depresión respiratoria hasta alcanzar el paro respiratorio y bloqueos auriculoventriculares o leves como

sofocos y rubicundez. El SM se excreta por orina, por lo que el control de diuresis es fundamental para prevenir un aumento de los niveles en sangre.

Ante los signos de intoxicación por alteración de los parámetros de control se debe realizar una ampolla de gluconato de calcio.



### Profilaxis para estreptoco del grupo B

Si no se realizó el cultivo (35-37 semanas) o no se cuenta con el resultado de pesquisa para EGB, deberá realizarse la profilaxis antibiótica cuando se interrumpa la gestación en la RPM.<sup>(18)</sup>

Se pueden utilizar los siguientes esquemas:

- Penicilina EV: 5.000.000 UI en bolo, seguida de 2.500.000 UI cada 4 horas, o bien
- Ampicilina EV: 2 gramos, seguida de 1 gr cada 4 horas

En caso de alergia a la penicilina:

- Clindamicina EV: 900 mg cada 8 horas. Eritromicina EV: 500 mg cada 6 horas.
- Duración del tratamiento: Mantener hasta el nacimiento.

### **Manejo de RPM en el domicilio**

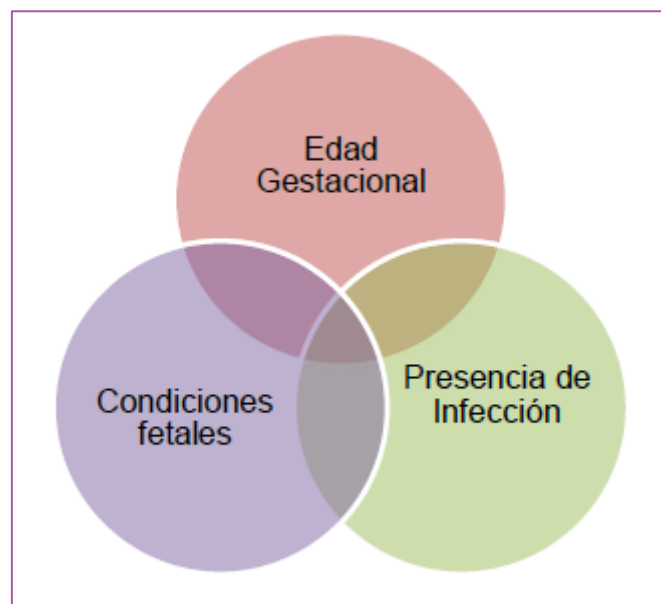
No hay información suficiente para determinar la seguridad del manejo domiciliario de las mujeres con RPM, por lo que no debiera ser recomendado.

### **Profilaxis de eventos trombóticos**

La indicación de agentes antitrombóticos en las mujeres con RPM se debe evaluar teniendo en cuenta los factores de riesgo presentes.<sup>(14)</sup>

### **Conducta en RPM**

La conducta en la RPM va a depender de las siguientes condiciones:



### **Corioamnionitis**

Se define así al *proceso inflamatorio agudo de las membranas placentarias (amnios y corion) y de la cavidad amniótica (feto, cordón y líquido amniótico)*. La corioamnionitis es frecuente en embarazos con rotura prematura de membranas; sin embargo, la frecuencia varía según la edad gestacional. Se considera que en embarazos mayores de 34 semanas la frecuencia oscila entre 5 y 10 %, en cambio en embarazos menores de 30 semanas se presenta en un 60 %. La infección intra-amniótica no significa necesariamente infección fetal, de hecho solo se encuentra infección fetal en cerca del 20 de los neonatos donde se diagnosticó corioamnionitis.<sup>(39)</sup>

### **Complicaciones**

La infección aumenta 2 a 3 veces el nacimiento por vía abdominal, 2 a 4 veces el riesgo de endometritis, infección del sitio quirúrgico y hemorragia posparto. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del adulto (SIRS), el shock séptico, la coagulopatía, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la muerte materna son complicaciones muy infrecuentes con un manejo adecuado y oportuno.

La exposición fetal a la infección puede conducir a la muerte fetal, sepsis neo-natal, y otras complicaciones postnatales. La respuesta fetal a la infección, denominada síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS, por sus siglas en inglés) puede causar o agravar algunas de estas complicaciones. La PC está incrementada en la RPM complicadas con corioamnionitis.<sup>(40)</sup>

### Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se realiza mediante la clínica y si bien la certeza del diagnóstico antenatal lo da la comprobación en cultivos bacteriológicos, la clínica es suficiente para tomar conducta, más considerando la gravedad de las complicaciones que genera. Posteriormente al nacimiento se puede realizar estudio histológico de la placenta y el cordón.

Clinico: criterio mayor +2 criterios menores (Gibbs and cols) <sup>41</sup>	Bacteriológico <sup>26</sup>	Histopatológico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio mayor: Temperatura axilar &gt; 38 °C</li> <li>• Criterios menores: Taquicardia materna Taquicardia fetal Leucocitosis GB &gt;15000 Irritabilidad Uterina LA purulento /fétido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de certeza</li> <li>• Hemocultivo</li> <li>• Cultivo de LA obtenido por amniocentesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración de las membranas fetales por leucocitos</li> <li>• Funisitis: específico de corioamnionitis</li> </ul>

Los criterios clínicos tienen un diagnóstico de precisión del 50 %, <sup>(42)</sup> pero no siempre existe la factibilidad de obtener resultados con hemocultivo o cultivo de LA que permitan decidir una conducta.



Los gérmenes más frecuentemente identificados en el LA de mujeres con corioamnionitis incluyen *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y *Streptococcus agalactiae*. En un 50 % el cultivo es polimicrobiano.<sup>(43)</sup>

***El diagnóstico de corioamnionitis es indicación de interrupción del embarazo en cualquier edad gestacional.***

### ***Antibioticoterapia***

Se realizará desde el diagnóstico, vía endovenosa. No hay consenso sobre esquemas y qué antibiótico utilizar.

Los esquemas propuestos en la guía del MSP son:

- Ampicilina: 2 g cada 6 horas + gentamicina 3-5 mg/kg/día, una dosis diaria
- Ampicilina sulbactam: 3 g cada 8 horas
- Ampicilina sulbactam: 1,5 g cada 6 horas + clindamicina 600-900 mg cada 8 horas
- Ampicilina sulbactam: 1,5 g cada 6 horas + metronidazol en dosis de carga de 15 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg
- Ceftriaxona: 2 g cada 24 horas + clindamicina 600-900 mg cada 8 horas

### ***Corticoides***

La evidencia actual respalda la utilización de corticoides en gestaciones entre 24 y 34 semanas, en el caso de la corioamnionitis se realizaría una sola dosis dado que los riesgos de complicaciones maternas y fetales no permiten prolongar la gestación.<sup>(37)</sup>

## **Neuroprotección con SM**

En gestaciones entre 23 y 34 semanas se debe realizar neuroprotección con SM,<sup>(37)</sup> para reducir PC y otras alteraciones del desarrollo neurocognitivo.

## **Vía de parto**

La corioamnionitis por sí sola no es indicación de cesárea y ante las complicaciones maternas descritas el parto por vía vaginal es la mejor elección. Un estudio de cohorte demostró que el parto por cesárea en las mujeres con corioamnionitis se asoció con un incremento de resultados adversos, como transfusión posparto y endometritis.<sup>(44)</sup>

## **Manejo y conducta según la edad gestacional**

En condiciones de salud fetal conservada la conducta en la RPM dependerá de la edad gestacional. Se ingresará la embarazada a internación, implementándose medidas generales y específicas según la edad gestacional.

### **Edad gestacional entre 21,6 y 23,6 semanas**

**1. Internación:** la paciente deberá realizar reposo. La higiene perineal se realizará con antisépticos (iodopovidona y soluciones jabonosas), cada 6 horas y cada vez que evacúe emuntorios. Se debe colocar apósitos estériles en vulva.

### **2. Control materno:**

- Control de signos vitales, especialmente pulso y temperatura
- Dinámica uterina
- Características de la hidrorrea

- Laboratorio con recuento de glóbulos blancos y fórmula
- Cultivo de LA/hemocultivo según disponibilidad y factibilidad

### 3. Control fetal:

- Control diario de latidos cardiorfetales
- Ecografía fetal para control de crecimiento y salud fetal (la frecuencia estará determinada por el cuadro clínico)

### 4. Antibioticoterapia.

Evolución espontánea, si se detectan signos de infección o complicaciones fetomaternas se interrumpirá la gestación.

EDAD GESTACIONAL 21,6-23,6 SEMANAS		
Control materno	Control fetal	Intervenciones
Signos vitales	LCF	Antibioticoterapia
Dinámica uterina	Ecografía fetal	Evolución espontánea
Hidrorrea		
Recuento de blancos con fórmula		
Cultivo bacteriológico		

## Edad gestacional entre las 24 y 33,6 semanas

**1. Internación:** la paciente deberá realizar reposo. La higiene perineal se realizará con antisépticos (iodopovidona y soluciones jabonosas), cada 6 horas y cada vez que evacúe emuntorios. Se debe colocar apósitos estériles en vulva.

### 2. Control materno:

- Control de signos vitales, especialmente pulso y temperatura
- Dinámica uterina

- Características de la hidrorrea
- Laboratorio con recuento de glóbulos blancos y fórmula
- Cultivo de LA/hemocultivo según disponibilidad y factibilidad

### **3. Control fetal:**

- Control diario de latidos cardiorfetales
- Ecografía fetal para control de crecimiento y salud fetal (la frecuencia estará determinada por el cuadro clínico)

### **4. Antibioticoterapia** (esquema de la GPC del MSP).<sup>(18)</sup>

**5. Tocólisis:** aunque no existen datos concluyentes sobre la utilización de tocolíticos en la RPM de pretérmino, parece razonable pensar que su utilización profiláctica puede permitir el efecto beneficioso de los corticoides y los antibióticos al prolongar la gestación durante al menos 48 horas. Cada servicio evaluará la tocólisis en el contexto de su sistema de atención.

**6. Maduración pulmonar:** esquema con betametasona o dexametasona, un solo curso de dosis. Cabe destacar que se deberá evaluar las nuevas evidencias informadas en la revisión publicada recientemente en Cochrane Library.<sup>(27)</sup>

**7. Neuroprotección fetal:** se realizará en embarazos de edad gestacional igual o menor 32 semanas, recomendación más frecuente en las GPC, sin embargo está descrito su beneficio entre 32-34 semanas.<sup>(36)</sup>

**8.** Si no se hubiera realizado cultivo para EGB realizar profilaxis ante la finalización de la gestación.

---

## EDAD GESTACIONAL 24-33,6 SEMANAS

INTERNACIÓN CON REPOSO, HIGIENE VULVO-PERINEAL, APÓSITO ESTÉRIL EN VULVA

Control materno	Control fetal	Intervenciones
Signos vitales	LCF	Antibioticoterapia
Dinámica uterina	Ecografía fetal	Tocólisis
Hidrorrea		Maduración pulmonar
Recuento de blancos con fórmula		Neuroprotección fetal (en la finalización de la gestación)
Cultivo bacteriológico		Profilaxis EBG

---

### Edad gestacional 34 a 36,6 semanas

Si bien la interrupción del embarazo ha sido tradicionalmente recomendada entre las 34 y 37 semanas, la evidencia a partir del PPRONT Trial demostró que prolongar la gestación resulta en beneficios en la evolución del neonato, disminuyendo el SDR, soporte ventilatorio, internación y días de internación en Neonatología. En cuanto a las gestantes tuvieron mayor riesgo de hemorragia posparto, fiebre intraparto, mayor estadía hospitalaria, pero menor frecuencia de cesáreas.<sup>(45)</sup>

En el 2018 una revisión de Cochrane encontró que un parto temprano incrementaba el SDR (RR 1.26, IC 95 % 1.05-1.53) y la tasa de cesárea (RR 1.26 IC 95 % 1.11-1.44). No hubo clara diferencia en muerte perinatal (RR 1.76 IC 95 % 0.89-3.50) o muerte intrauterina (RR 0.45 IC95% 0.13-1.57), pero si en la muerte neonatal (RR 2.55 IC 95 % 1.17-5.56). En cuanto al resultado en las mujeres hubo menor ocurrencia de corioamnionitis (RR 0.50 IC 95 % 0.26-0.95) y un incremento de endometritis (RR 1.61 IC 95 % 1-2.59).<sup>(46)</sup>

El manejo expectante debería ser considerado a la luz de nuevas y fuerte evidencias, sobre todo en lugares donde la prematurez continúa

siendo la principal causa de morbimortalidad infantil, representando un desafío para el manejo neonatal dado el costo económico que representa y no siempre disponibles por falencias en los recursos humanos, de equipamientos e insumos.

La propuesta de manejo entre 34 y 36.6 semanas es:

**1. Internación:** la paciente deberá realizar reposo. La higiene perineal se realizará con antisépticos (iodopovidona y soluciones jabonosas), cada 6 horas y cada vez que evacúe emuntorios. Se debe colocar apósitos estériles en vulva.

**2. Control materno:**

- Control de signos vitales, especialmente pulso y temperatura
- Dinámica uterina
- Características de la hidrorrea
- Laboratorio con recuento de glóbulos blancos y fórmula
- Cultivo de LA/hemocultivo según disponibilidad y factibilidad

**3. Control fetal:**

- Control diario de latidos cardiofetales
- Ecografía fetal para control de crecimiento y salud fetal (la frecuencia estará determinada por el cuadro clínico)

**4. Antibioticoterapia** (esquema de la GPC del MSP).<sup>(18)</sup>

**5. Maduración pulmonar:** si no se hubiera realizado antes de las 34 semanas.<sup>(28, 29)</sup>

**6.** Prolongar la gestación hasta las 36,6 semanas, siempre que no haya compromiso fetal o materno con estricta vigilancia de la madre y el feto informando a los padres de los beneficios de esta conducta.

7. Si no se hubiera realizado cultivo para EGB realizar profilaxis ante la finalización de la gestación.

---

**EDAD GESTACIONAL 34-36,6 SEMANAS**

INTERNACIÓN CON REPOSO, HIGIENE VULVO-PERINEAL, APÓSITO ESTÉRIL EN VULVA

Control materno	Control fetal	Intervenciones
Signos vitales	LCF	Antibioticoterapia
Dinámica uterina	Ecografía fetal	Maduración pulmonar (si no se realizó antes de las 34 semanas)
Hidrorrea		Profilaxis EGB
Recuento de blancos con fórmula		
Cultivo bacteriológico		

---

### Edad gestacional $\geq$ 37 semanas

En la RPM a término la conducta es internación e interrupción de la gestación dentro de las primeras 6-12 horas de producida la RPM. Se realizará inducción del trabajo de parto, si no existen contraindicaciones para ello.

Un meta-análisis de 23 ensayos controlados aleatorios (8.615 mujeres) concluyó que la inducción del trabajo de parto en la RPM de término redujo el tiempo al nacimiento y las tasas de corioamnionitis, endometritis y la admisión de los neonatos a unidad de cuidados intensivos, sin aumentar las tasas de cesárea o parto vaginal instrumental.<sup>(47)</sup>

Durante el procedimiento se debe vigilar la salud materna y fetal.

#### 1. Control materno:

- Control de signos vitales, especialmente pulso y temperatura
- Dinámica uterina
- Características de la hidrorrea

- Laboratorio con recuento de glóbulos blancos y fórmula

## 2. Control fetal:

- Control de latidos cardíofetales

**3. Antibioticoterapia:** no hay evidencia cierta, pero se aconseja cuando el tiempo de RPM es mayor de 12 horas

**4.** Si no se hubiera realizado cultivo para EGB entre 35 y 37 semanas realizar profilaxis.

EDAD GESTACIONAL ≥ 37 SEMANAS		
Control materno	Control fetal	Intervenciones
Signos vitales	LCF	Interrupción de la gestación
Dinámica uterina		Antibioticoterapia
Hidrorrea		RPM > 12 horas
Recuento de blancos con fórmula		Profilaxis EBG

## Bibliografía

- (1) MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Guía Perinatal de Chile. Capítulo XXII. 1era edición, 2015. <[https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL\\_2015](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015)>
- (2) MERCER BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178-193. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02366-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02366-9)>
- (3) SOUTH AUSTRALIAN PERINATAL PRACTICE GUIDELINES. Preterm Prelabour Rupture of the Membranes Clinical Guideline. <<https://www.sahealth.sa.gov.au>>
- (4) MINISTERIO DE SALUD DE LA ARGENTINA. Políticas Integrales para la prematurez. Septiembre de 2021. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/politica-integral-para-la-prematurez>>
- (5) AMAYA GUÍO J, RUBIO ROMERO JA, ARÉVALO MORA L, OSORIO CASTAÑO JH, EDNA ESTRADA F, OSPINO GUZMÁN MP, GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE



COLOMBIA - ALIANZA CINETS. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección 3. Infecciones en el embarazo: ruptura prematura de membranas (RPM). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2015;66(4):263-286. <<http://dx.doi.org/10.18597/rcog.293>>

- (6) GOLDENBERG RL, CULHANE JF, IAMS JD, ROMERO R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)>
- (7) RIVERA R, CABA F, SMIRNOW M, AGUILERA J, LARRAÍN A. Fisiopatología de la Rotura Prematura de las Membranas ovulares en embarazos de Pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004;69(3):249-255. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000300013>>
- (8) CONDE AGUDELO A, ROMERO R, KUSANOVIC JP, HASSAN S. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcome: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):503.e1-503.12. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.020>>
- (9) SIMHAN HN, CANAVAN TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG*. 2005;112(1):32-37. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x>>
- (10) PALACIO M, KÜHNERT M, BERGER R, LARIOS CL, MARCELLIN L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:183. <<https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-183>>
- (11) CONSENSO DE FASGO. Rotura Prematura de Membranas. <<http://www.fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/consensos>>
- (12) VIGIL DE GRACIA P, SAVRANSKY R, PÉREZ WUFF JA, DELGADO GUTTIÉRREZ J, NUNEZ DE MORAIS E. Ruptura Prematura de Membranas. *FLASOG*. 2011:1.
- (13) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). Directrices de práctica clínica basadas en la evidencia para el seguimiento de recién nacidos en riesgo. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52903>>
- (14) SUSACAS S, FRAILUNA A, SWISTAK E, MONDANI M, FABRA L, MARINEZ M. Guía de Práctica Clínica. Rotura Prematura de Membranas. <[https://www.sarda.org.ar/images/GPC\\_RPM\\_HMIRS\\_2019.pdf](https://www.sarda.org.ar/images/GPC_RPM_HMIRS_2019.pdf)>

- (15) KENYON S, BOULVAIN M, NEILSON JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001058. <[DOI:10.1002/14651858.CD001058.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001058.pub3)>
- (16) KENYON S, PIKE K, JONES DR, BROCKLEHURST P, MARLOW N, SALT A, TAYLOR DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008;372(9646):1319-1327. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61203-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61203-9)>
- (17) MARLOW N, BOWER H, JONES D, ET AL. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F131-F135. <[doi:10.1136/archdischild-2015-310144](https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310144)>
- (18) DIRECCIÓN NACIONAL DE MATERNIDAD E INFANCIA. Recomendaciones para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Amenaza de Parto Pretérmino, Atención del Parto Pretérmino espontáneo y Rotura Prematura de Membranas. 2015. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-amenaza-de-parto-pretermino>>
- (19) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS- OBSTETRICS. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e165-77. <[DOI:10.1097/AOG.0000000000001712](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001712)>
- (20) MERCER BM, MIODOVNIK M, THURNAU GR, GOLDENBERG RL, DAS AF, RAMSEY RD, RABELLO YA, MEIS PJ, MOAWAD AH, IAMS JD, VAN DORSTEN JP, PAUL RH, BOTTOMS SF, MERENSTEIN G, THOM EA, ROBERTS JM, MCNELLIS D. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997;278(12):989-995.
- (21) THOMSON AJ, ON BEHALF OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG.* 2019;126:e152-166. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15803>>
- (22) MURPHY KE, HANNAH ME, WILLAN AR, HEWSON SA, OHLSSON A, KELLY EN, MATTHEWS SG, SAIGAL S, ASZTALOS E, ROSS S, DELISLE MF, AMANKWAH K, GUSELLE P, GAFNI A, LEE SK, ARMSON BA; MACS COLLABORATIVE GROUP. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143-2151. <[doi:10.1016/S0140-6736\(08\)61929-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61929-7)>

- (23) ASZTALOS EV, MURPHY KE, HANNAH ME, WILLAN AR, MATTHEWS SG, OHLSSON A, KELLY EN, SAIGAL S, ROSS S, DELISLE MF, AMANKWAH K, GUSELLE P, GAFNI A, LEE SK, ARMSON BA, SANANES R, TOMAT L. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1045-1055. <<https://doi.org/10.1542/peds.2010-0857>>
- (24) ASZTALOS EV, MURPHY KE, WILLAN AR, ET AL. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study: Outcomes in Children at 5 Years of Age (MACS-5). *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1102-1110. <[doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2764](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2764)>
- (25) MEDICINA FETAL BARCELONA. Protocolo de Rotura Prematura de Membranas a Término y Pretérmino. <<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/rotura-prematura-membranas.html>>
- (26) WALTERS A, MCKINLAY C, MIDDLETON P, HARDING JE, CROWTHER CA. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4:CD003935. <[DOI:10.1002/14651858.CD003935.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003935.pub5)>
- (27) SACCONI G, BERGHELLA V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2016;355:5044. <[doi:10.1136/bmj.i5044](https://doi.org/10.1136/bmj.i5044)>
- (28) DESHMUKH M, PATOLE S. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36 +6 weeks) deliveries-A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248774. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248774>>
- (29) MACKEN AD, SEIBEL SEAMON J, MUHAMMAD J, BAXTER JK, BERGHELLA V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD007062. <[DOI:10.1002/14651858.CD007062.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007062.pub3)>
- (30) LORTHE E, GOFFINET F, MARRET S, VAYSSIERE C, FLAMANT C, ET AL. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):212.e1-212.e12. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.015>>
- (31) LORTHE E, MOREIRA C, WEBER T, HUUSOM LD, SCHMIDT S, MAIER RF, JARREAU PH, CUTTINI M, DRAPER ES, ZEITLIN J, BARROS H; EPICE RESEARCH GROUP. Unit policies regarding tocolysis after preterm premature rupture of membranes: association with latency, neonatal and 2-year outcomes (EPICE cohort). *Sci Rep*. 2020;10(1):9535. <[doi:10.1038/s41598-020-65201-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-65201-y)>

- (32) DOYLE LW, CROWTHER CA, MIDDLETON P, MARRET S, ROUSE D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD004661. <DOI:10.1002/14651858.CD004661.pub3>
- (33) CONDE AGUDELO A, ROMERO R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):595-609. <doi:10.1016/j.ajog.2009.04.005>
- (34) COSTANTINE MM, WEINER SJ; EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT (NICHD) MATERNAL-FETAL MEDICINE UNITS NETWORK (MFMU). Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):354-364. <doi:10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2>
- (35) JUNG EJ, BYUN JM, KIM YN, LEE KB, SUNG MS, KIM KT, SHIN JB, JEONG DH. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(11):1431-1441. <doi:10.1080/14767058.2017.1317743>
- (36) EDWARDS JM, EDWARDS LE, SWAMY GK, GROTEGUT CA. Magnesium sulfate for neuroprotection in the setting of chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1156-1160. <DOI:10.1080/14767058.2017.1311312>
- (37) CONDE AGUDELO A, ROMERO R, JUNG EJ, GARCIA SÁNCHEZ AJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):848-869. <doi:10.1016/j.ajog.2020.09.044>
- (38) CANDIA R, RIVERA S, NEUMANN I. Análisis de subgrupos: ¿Mejoran la interpretación de los resultados o nos inducen al error? *Rev Med Chile.* 2012;140(5):673-680. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000500018>
- (39) TITA AT, ANDREWS WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):339-354. <doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003>
- (40) JAIN VG, WILLIS KA, JOBE A, AMBALAVANAN N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(2):289-296. <doi:10.1038/s41390-021-01633-0>
- (41) GIBBS RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. *Semin Perinatol.* 1977;1(1):71-77.
- (42) ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, KUSANOVIC J, KORZENIEWSKI S. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? *J Perinat Med.* 2016;44(1):23-32. <doi:10.1515/jpm-2015-0044>
- (43) ROMERO R, MIRANDA J, KUSANOVIC JP, CHAIWORAPONGSA T, CHAEMSAITHONG P, MARTINEZ A, GOTSCH F, DONG Z, AHMED AI, SHAMAN M, LANNAMAN K, YOON BH, HASSAN SS, KIM CJ,

KORZENIEWSKI SJ, YEO L, KIM YM. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med.* 2015;43(1):19-36. <doi:10.1515/jpm-2014-0249>

- (44) VENKATESH KK, GLOVER AV, VLADUTIU CJ, STAMILIO DM. Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. *BJOG.* 2019;126(6):719-727. <doi:10.1111/1471-0528.15565>
- (45) MORRIS JM, ROBERTS CL, BOWEN JR, PATTERSON JA, BOND DM, ALGERT CS, THORNTON JG, CROWTHER CA; PPRMT COLLABORATION. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10017):444-452. <doi:10.1016/S0140-6736(15)00724-2>
- (46) BOND DM, MIDDLETON P, LEVETT KM, VAN DER HAM DP, CROWTHER CA, BUCHANAN SL, MORRIS J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735. <DOI:10.1002/14651858.CD004735.pub4>
- (47) MIDDLETON P, SHEPHERD E, FLENADY V, MCBAIN RD, CROWTHER CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD005302. <doi:10.1002/14651858.CD005302.pub3>



# Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas

**HERNÁN MUÑOZ SALAZAR**

CÁTEDRA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, UNIVERSIDAD DE CHILE

**GABRIELA ENRIQUEZ**

CARDÍLOGA INFANTIL (CHILE)

**NICOLÁS AVILA**

TOCOGINECÓLOGO (ARGENTINA)

**MARIO S. F. PALERMO**

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

## Resumen

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones congénitas más frecuentes y las menos frecuentemente diagnosticadas. La incorporación de exámenes de cribado, utilizando guías clínicas, han permitido una mejoría en el diagnóstico prenatal. El examen de ecocardiografía fetal, realizado por un equipo de cardiología perinatal, permite identificar con gran certeza el tipo de alteración estructural, del ritmo, y/o de la función, del corazón fetal. El diagnóstico prenatal de las cardiopatías ductus dependientes permite la derivación a centros terciarios para manejo neonatal y cirugía cardíaca en mejor tiempo y lugar. En suma, el diagnóstico prenatal en pacientes cardiopatas no nacidos mejora la morbi-mortalidad perinatal. En este capítulo revisaremos el cribado de cardiopatías congénitas, y analizaremos el diagnóstico las malformaciones cardíacas más frecuentes, con énfasis en las denominadas ductus dependientes.

## Palabras clave

Cardiopatías congénitas; ecocardiografía fetal; arritmias fetales; cardiopatías ductus dependientes.

## Introducción

Las alteraciones cardíacas congénitas son el tipo de malformación más frecuente, con una incidencia entre 8,2 por cada 1.000 recién nacidos vivos,<sup>(1)</sup> dan cuenta de un 20 % de las muertes neonatales y cerca de un 50 % de la mortalidad infantil debido a malformaciones.<sup>(1-9)</sup> Un estudio realizado en Bélgica describió una incidencia de 8,3 por mil en los recién nacidos vivos y nacidos muertos de más de 26 semanas de gestación sin relación con alguna anomalía cromosómica.<sup>(10)</sup> Sin embargo, es probable que exista una mayor incidencia en las gestaciones tempranas en las que existen mayor número de pérdidas, ya sea de manera espontánea o interrupción electiva del embarazo.

El diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas (CC) mejora los resultados perinatales, especialmente en la patologías ductus dependientes,<sup>(11-16)</sup> y además en el largo plazo, permitiría un mejor neurodesarrollo.<sup>(17, 18)</sup> Sin embargo, las CC son la malformación más frecuentemente NO diagnosticada.<sup>(9, 10)</sup>

La tasa de detección prenatal varía ampliamente de acuerdo al país y a la malformación cardíaca que se trate, de esta forma, el diagnóstico *in utero* de las CC mayores, se encuentra alrededor de un 50 %.<sup>(1, 19, 20)</sup> Las fallas en la detección prenatal de CC, involucran variables dependientes de los sistemas y programas de salud, del operador y de la paciente.<sup>(21-24)</sup> La mejoría en las tasas de detección de los programas de tamizaje, se puede

lograr con la introducción de guías clínicas y protocolos, sistema de redes que faciliten la derivación de los pacientes sospechosos a expertos en cardiología fetal y con la configuración de equipos de cardiología perinatal. (25-28)

La ecocardiografía fetal representa la principal herramienta para el diagnóstico y evaluación detallada del sistema cardiovascular fetal, es útil desde finales del primer trimestre de gestación y hasta el término. Desde hace más de dos décadas el uso de la ecocardiografía fetal ha sido polémico, cuestionando muchas veces la técnica idónea, la definición exacta y la población objetivo a la que puede llegar. Y por otra parte la población de riesgo que constituyen los grupos de pacientes con indicaciones maternas o fetales, a los que se realiza ecocardiografía fetal, acumula solo el 10 % de los recién nacidos cardiópatas. Por lo que la estrategia a utilizar fue definida como tamizaje, que se realiza a la población general, y de esta forma sumar al grupo de bajo riesgo, donde se encuentra el 90 % de los fetos portadores de CC.

La realización de un examen de tamizaje permite maximizar la posibilidad de diagnosticar CC en los exámenes de ultrasonido de rutina durante el embarazo, y debe estar dirigido a toda la población. En aquellos casos donde se identifique una sospecha de alteración estructural, funcional o del ritmo cardíaco, el paciente debe ser derivado para la realización de una ecocardiografía fetal.

En este capítulo describiremos en qué consiste el tamizaje, la ecocardiografía fetal, y el diagnóstico de las cardiopatías ductus dependientes.



## Tamizaje de cardiopatías congénitas

El examen de tamizaje se debe realizar a la población general, y si bien fue primariamente descrito para el segundo trimestre, actualmente se debe efectuar en el examen de 11 a 14 semanas, y en los del tercer trimestre.

La visualización del corazón fetal en el examen de 11 a 14 semanas es factible de realizar vía transabdominal desde las 12 semanas.<sup>(29)</sup> Con la utilización de transductores de alta frecuencia y utilizando Doppler color o Power Doppler es posible identificar adecuadamente la imagen de cuatro cámaras, flujos de entrada y tractos de salida, especialmente la imagen de tres vasos (FIGURA 1 A, B, C). La imagen de cuatro cámaras y tractos de salida forma parte integral de las guías clínicas para el examen del corazón fetal de ISUOG.

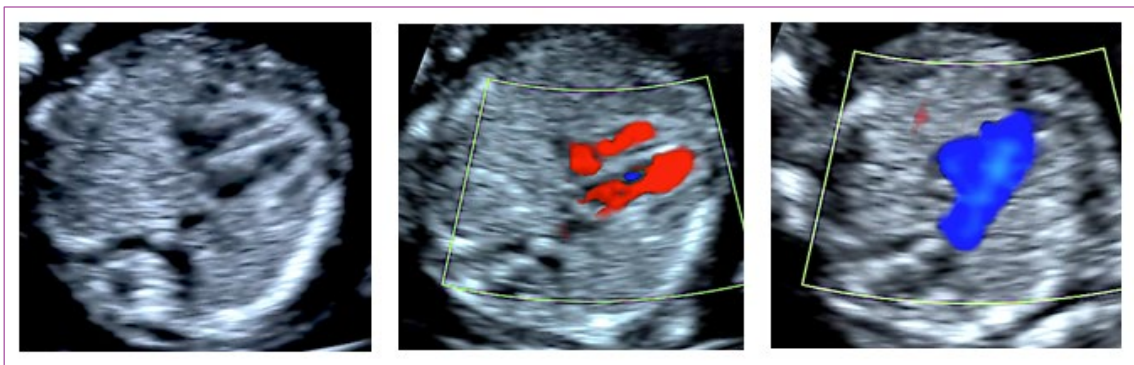


FIGURA 1. TAMIZAJE EN EXAMEN 11 A 14 S. A: CUATRO CÁMARAS MODO B; B: CUATRO CÁMARAS CON DOPPLER COLOR; C: TRES VASOS CON DOPPLER COLOR

La población considerada de riesgo representa las indicaciones clásicas de la ecocardiografía fetal y las podemos agrupar en indicaciones maternas y fetales (TABLA 1). Recientemente se han incorporado como grupos de riesgo los embarazos gemelares, especialmente los

monocoriales, que pueden tener un riesgo elevado hasta 12 veces,<sup>(30)</sup> y también los embarazos logrados con técnicas de alta complejidad, especialmente ovo donación e ICSI.<sup>(31)</sup>

Sin embargo, entre los recién nacidos cardiópatas solo el 10 % (5 a 20 %) presenta alguna de estas indicaciones durante su vida intrauterina, el otro 90 % (80 a 95 %) de los recién nacidos cardiópatas se encuentra en la población general.<sup>(32-35)</sup> Además, las anomalías estructurales cardíacas son el principal hallazgo de la ultrasonografía prenatal,<sup>(36)</sup> por ello diferentes países y organizaciones han propuesto el «tamizaje de cardiopatías congénitas», con el fin de abarcar toda la población, e incorporarlo a la rutina de los exámenes de ultrasonido realizados en el embarazo.<sup>(2-4)</sup>

FACTORES DE RIESGO FETAL	FACTORES DE RIESGO MATERNO
Embarazo <i>in vitro</i> y técnicas de alta complejidad	<b>Teratógenos cardíacos</b>
Embarazo gemelar especialmente monocorial	Carbonato de litio
Anomalías extra cardíacas	Progestinas
Alteraciones del ritmo cardíaco	Anfetaminas
Hidrops fetal no inmune	Alcohol
Sospecha de malformación fetal en ecografía nivel I	Anti convulsionantes
Translucencia nucal aumentada	Alteraciones metabólicas maternas
	Diabetes
	Fenilketonuria
	<b>Infecciones maternas</b>
	Rubéola
	Toxoplasmosis
	Coxsackie
	Citomegalovirus
	Sarampión
	Historia familiar de cardiopatías congénitas

TABLA 1. INDICACIONES DE ECOCARDIOGRAFIA FETAL

## Técnicas

Las técnicas que se utilizan incluyen los modos B, modo M, modo Doppler en todas sus modalidades y ultrasonido 3D, especialmente con la incorporación de STIC (*spatio temporal image correlation*). La técnica de STIC nos entrega la posibilidad de obtener un volumen del corazón en movimiento. Esto representa, en manos de expertos, una ventaja diagnóstica significativa, sin embargo, para el no experto, representa la posibilidad de derivar, en forma virtual a la paciente, a un hospital, país o continente vecino, para que el volumen del corazón se reexaminado, en forma virtual, por un experto en ecocardiografía fetal.<sup>(23, 37)</sup> Es considerado también de gran importancia en el entrenamiento de nuevas generaciones de ecocardiografías, ya que posibilitan la realización de exámenes virtuales de una gran variedad de malformaciones cardíacas.

## Examen del corazón fetal

Distinguiremos un examen de tamizaje<sup>(2-4, 38)</sup> y un examen diagnóstico, detallado de las estructuras cardíacas fetales. El primero, de acuerdo a las nuevas recomendaciones de la ISUOG, incluye además del corte superior del abdomen y la visión de cuatro cámaras, los tractos de salida.<sup>(2)</sup> En el segundo, la ecocardiografía fetal diagnóstica, se agregan los planos de sección utilizados en la ecocardiografía de adultos e infantil, además de la consejería frente al hallazgo de una CC.<sup>(39-41)</sup>

Describiremos en detalle la metodología del examen de tamizaje del corazón fetal por ultrasonido, indicando la utilidad específica de cada uno de los modos utilizados en la evaluación del corazón normal y patológico.

## Configuración del equipo

Los requisitos técnicos incluyen transductor de la mayor frecuencia posible, sólo una zona focal, persistencia baja y rango dinámico de modo de obtener el máximo número de cuadros por segundo, desactivar armónicas y filtros de color si están disponibles, la mayor parte de los equipos de ultrasonido tienen incorporadas, de fábrica, estas configuraciones. El tamaño del corazón en la pantalla debe ocupar al menos el 30 a 50 %.<sup>(2-4)</sup> La opción de cine es de gran utilidad para la revisión de un evento que ocurre en un órgano que se mueve muchas veces por minuto.

## Examen de tamizaje

En el examen se debe identificar la presentación y posición del feto *in utero*. El examen comienza con un plano axial en el abdomen, evidenciando la sombra gástrica a la izquierda y también con la identificación de aorta abdominal y vena cava inferior (FIGURA 2). Luego se asciende el plano de sección hacia cefálico del feto hasta obtener la visión de las cuatro cámaras, observando la punta del corazón hacia la izquierda con un área cardiaca cercana al 30 % (FIGURA 2). El eje que forma el septum interventricular con el diámetro antero-posterior del tórax debe ser de  $45^\circ \pm 20^\circ$ . La combinación de estos dos planos de sección permite el diagnóstico de alteraciones del situs, alteraciones del área cardiaca y de aquellas que serán descritas en la imagen de cuatro cámaras.<sup>(2-4)</sup>

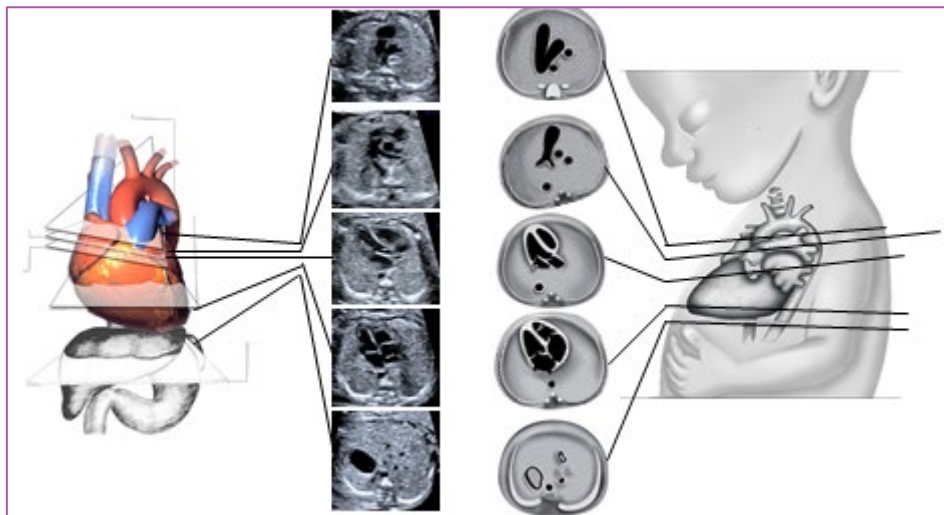


FIGURA 2. PLANOS DE SECCIÓN TRANSVERSALES ASCENDENTES. DESDE CAUDAL A CEFÁLICO, ABDOMEN, CUATRO CÁMARAS, TRACTO DE SALIDA DE AORTA, TRACTO DE SALIDA DE PULMONAR, TRES VASOS TRÁQUEA

Ascendiendo el plano de sección más hacia cefálico, se observa primero el tracto de salida de la arteria aorta y luego más hacia cefálico el tracto de salida de la arteria pulmonar (FIGURA 2). Al continuar el ascenso paralelo hacia el mediastino superior se evidencia el denominado plano de sección de los tres vasos y tres vasos tráquea (FIGURA 2). El ascenso de los planos se puede realizar en forma de planos paralelos sucesivos o angulando levemente el transductor hacia cefálico del feto.<sup>(2-4)</sup> La utilidad diagnóstica de cada uno de estos planos será descrita posteriormente. En la TABLA 2, se indican las estructuras anatómicas que deben ser examinadas en las cuatro cámaras y tractos de salida del corazón fetal.

#### ESTRUCTURAS ANALIZADAS EN CUATRO CÁMARAS Y TRACTOS DE SALIDA

##### Situs y visión general

Posición fetal

Estómago y corazón a izquierda

Área cardiaca un tercio del tórax

Corazón a izquierda

ESTRUCTURAS ANALIZADAS EN CUATRO CÁMARAS Y TRACTOS DE SALIDA
<p>Eje cardiaco <math>45^\circ \pm 20^\circ</math></p> <p>Cuatro cámaras</p> <p>Ritmo regular</p> <p>Sin hidropericardio</p>
<p><b>Aurículas</b></p> <p>Dos aurículas de tamaño similar</p> <p><i>Flap</i> de <i>foramen ovale</i> abre a izquierda</p> <p><i>Septum primum</i></p> <p>Al menos dos venas pulmonares en aurícula izquierda</p>
<p><b>Ventrículos</b></p> <p>Dos ventrículos de tamaño similar</p> <p>Banda moderadora en ventrículo derecho</p> <p><i>Septum</i> interventricular</p>
<p><b>Unión atrio ventricular y válvulas</b></p> <p>Cruz del corazón</p> <p>Dos válvulas AV que abren libres</p> <p>Válvula tricúspide más apical que mitral</p>
<p><b>Grandes vasos</b></p> <p>Aorta tiene un arco del cual salen ramas, generalmente sale de VI</p> <p>Pulmonar un tronco que se divide en dos, generalmente sale de VD</p>

TABLA 2. TAMIZAJE DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

### **Imagen de abdomen**

Se realiza un plano axial del tercio superior del abdomen, que sea lo más cercano a una circunferencia, se observan tres imágenes econegativas, desde izquierda a derecha, el estómago, la vena umbilical y la vesícula, y no se deben observar los riñones. Por adelante de la columna y a izquierda se observa una imagen econegativa redonda que late, y corresponde a la arteria aorta. Más hacia adelante y a la derecha otra imagen similar, corresponde a la vena cava inferior (**FIGURA 3**). Alteraciones

en la posición del estómago, o vasos sanguíneos, nos permiten identificar o sospechar síndromes de heterotaxia.

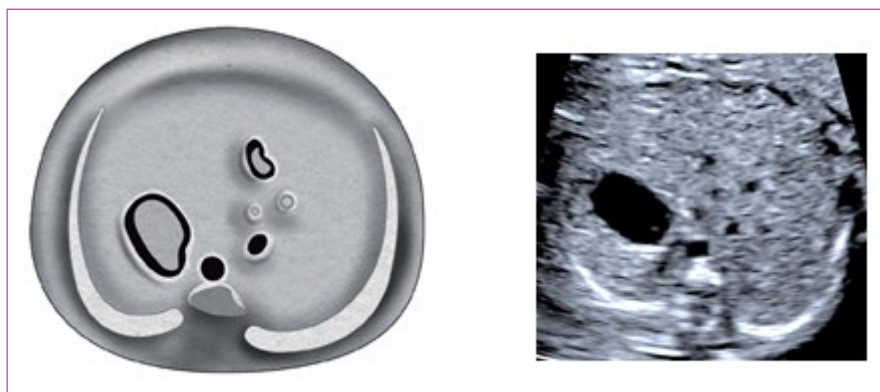


FIGURA 3. IMAGEN DE AXIAL DE ABDOMEN. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B

### ***Imagen de cuatro cámaras***

Se deben evidenciar en primera instancia el situs cardíaco, área que ocupa el corazón y su eje. El ritmo y la frecuencia cardíaca también deben ser confirmadas.

El ápex está hacia la pared anterior del tórax, el ventrículo derecho es más anterior, el ventrículo izquierdo está más cerca de la columna. Ambas aurículas tienen apariencia y tamaños similares. El foramen oval abre hacia el atrio derecho. La «cruz del corazón» está formada por la parte más baja del tabique interauricular, la porción más alta del tabique interventricular, y lateralmente por el sitio de inserción de ambas válvulas auriculo ventriculares. Se deben observar al menos dos venas pulmonares drenando en la aurícula izquierda, por lo que no basta con la observación en modo B, sino que es necesario también evidenciar el flujo de entrada hacia la cámara auricular izquierda por medio del Doppler color.

Ambos ventrículos tienen tamaño similar por lo que para distinguirlos es necesario conocer características que los hacen particulares desde el

punto de vista ecográfico, como: el ventrículo derecho es levemente más grande que el izquierdo, presenta además un engrosamiento en la punta denominado banda moderadora, la inserción de la válvula tricúspide es levemente más apical que la mitral, debido a la distribución muscular impresiona que el ápex está formado solo por el ventrículo izquierdo (FIGURA 4). El *septum* interventricular ha de ser examinado con especial atención, ya que sus defectos no siempre son fáciles de evidenciar, por lo tanto, se debe insonar en un ángulo completamente perpendicular al *septum*, abarcando desde la cruz hasta la punta cardíaca, recorriendo desde la porción más anterior hacia lo posterior, y siempre se ha de complementar esta evaluación con Doppler color. Debemos también observar dos válvulas aurículo-ventriculares distintas, que abren separada y libremente.

Este plano de las cuatro cámaras permite pesquisar alteraciones de las cámaras, de los *septum*, y de los aparatos valvulares.<sup>(2-4, 38)</sup> Sin embargo, muchas de las alteraciones denominadas ductus dependientes no es posible diagnosticarlas en este plano.



FIGURA 4. VISIÓN DE CUATRO CÁMARAS DEL CORAZÓN FETAL. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR. AD: AURÍCULA DERECHA; VD: VENTRÍCULO DERECHO; AI: AURÍCULA IZQUIERDA; VI: VENTRÍCULO IZQUIERDO



### **Imagen de tractos de salida**

La guía ISUOG considera estas imágenes como parte integral del tamizaje de malformaciones cardíacas. Entre las recomendaciones destaca determinar la normalidad de ambos vasos al observar: tamaño similar, la adecuada conexión ventrículo-arterial, cruce posterior a la salida de su ventrículo correspondiente y adecuada apertura valvular arterial.

### **Imagen de cinco cámaras y tracto de salida izquierdo**

Es una modificación de la imagen de cuatro cámaras y se obtiene inclinando el plano de sección más hacia cefálico. Permite la visualización del tracto de salida de la arteria aorta entre aurículas y ventrículos, y se puede visualizar la válvula sigmoidea aórtica<sup>(2-4)</sup> (FIGURA 5).

La visión del tracto de salida izquierdo se obtiene rotando el transductor, desde el corte anterior, de modo que el plano de sección esté ubicado entre la cadera izquierda y el hombro derecho del feto. Esta imagen muestra a la arteria aorta saliendo desde el ventrículo izquierdo. La pared anterior de la aorta aparece en un continuo con el *septum* interventricular, por lo que este plano de sección permite el diagnóstico de defectos ventriculares septales, que pasan desapercibidos en el corte de cuatro cámaras. La válvula mitral aparece continuándose con la pared posterior de la arteria aorta.<sup>(2-4)</sup> Las válvulas sigmoideas aórticas deben moverse libremente.



FIGURA 5. IMAGEN DE CINCO CÁMARAS. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR

### **Imagen de arteria pulmonar y tracto de salida derecho**

Al ascender en forma paralela desde cuatro cámaras visualizamos la arteria aorta y luego la arteria pulmonar dividiéndose en sus dos ramas.

También es posible obtener el tracto de salida derecho a partir del plano del tracto de salida izquierdo se puede obtener el tracto de salida de la cavidad ventricular derecha, para lo cual se desplaza levemente el transductor hacia la derecha y hacia cefálico del feto, obteniendo la visualización de la arteria pulmonar y su válvula sigmoidea, saliendo desde el ventrículo derecho, se dirige hacia la izquierda y más posterior que la aorta ascendente, para bifurcarse luego en sus ramas y su continuidad con el ductus arterioso que la conecta con la aorta descendente<sup>(2-4)</sup> (FIGURA 6).

Las imágenes de eje largo izquierdo y derecho son de gran utilidad en patologías como tetralogía de Fallot y transposición de los grandes vasos, entre otras.

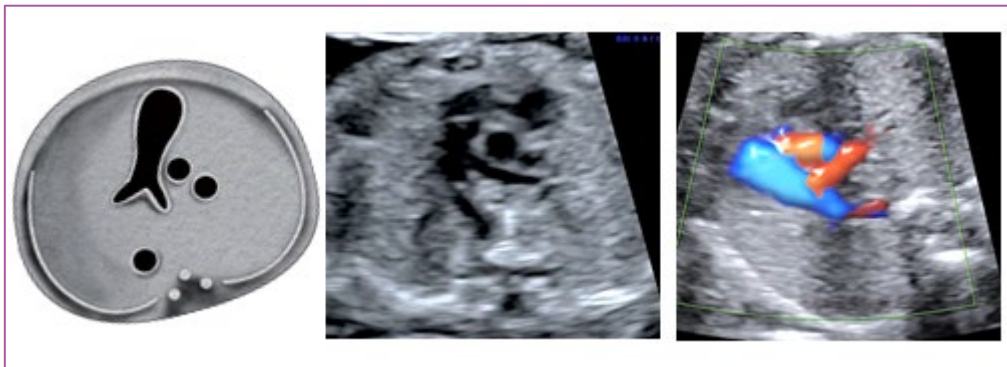


FIGURA 6. IMAGEN DE TRACTO DE SALIDA DE VENTRÍCULO DERECHO. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR. AO: AORTA; PULMONAR: ARTERIA PULMONAR Y SUS DOS RAMAS

### **Imagen de los tres vasos y tres vasos tráquea**

Este plano se obtiene ascendiendo el plano de sección hacia el mediastino superior en forma paralela al plano de las cuatro cámaras

pasando por aorta y pulmonar. En este corte se evidenciará la arteria pulmonar a izquierda la región ístmica de la arteria aorta y la vena cava superior a derecha, se debe evaluar su relación entre sí, la relación con la tráquea, tamaño, alineamiento y disposición (FIGURA 7). Este plano fácil de realizar es de gran importancia en el diagnóstico de las lesiones obstructivas de los grandes vasos, así como en defectos de conexión de los grandes vasos.<sup>(2-4, 42-45)</sup>



FIGURA 7. IMAGEN DE TRES VASOS. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR

### **Doppler color**

La utilización del Doppler color es parte esencial en el tamizaje de cardiopatías congénitas.<sup>(2-4)</sup> Desde del punto de vista técnico debemos utilizar una caja de color lo más pequeña posible que permita ver la estructura deseada. Permite la observación de estructuras normales, venas pulmonares, arterias aorta y pulmonar, así como la visualización de defectos septales y estenosis o insuficiencias valvulares, por lo que es parte integral de la ecocardiografía fetal cumpliendo un rol diagnóstico que no debe ser desestimado<sup>(2)</sup> (FIGURAS 1, 4 a 7).

## Utilidad del examen del corazón fetal

En la población general, el diagnóstico de cardiopatías se ha basado principalmente en la visualización del corte de cuatro cámaras. Los resultados en este grupo son poco alentadores y el diagnóstico prenatal no sobrepasa al 20 % de las cardiopatías.<sup>(46, 47)</sup> Por este motivo es que el tamizaje de cardiopatías congénitas debe incluir cuatro cámaras y tractos de salida.<sup>(4)</sup>

En el grupo de alto riesgo estos resultados mejoran significativamente y la detección de malformaciones cardíacas congénitas por la visión de cuatro cámaras fue de hasta un 96 % en las primeras comunicaciones, con especificidad mayor de un 99 %.<sup>(38, 48)</sup> Sin embargo, estos resultados se basaron principalmente en el seguimiento de los pacientes diagnosticados como anormales, y no en aquellos diagnosticados como normales.

Recientes investigaciones, en centros especializados a población de alto riesgo, demuestran que el diagnóstico prenatal de malformaciones cardíacas tiene una sensibilidad de alrededor del 90 %, <sup>(49, 50)</sup> existiendo cardiopatías de difícil diagnóstico, ya sea por su evolutividad, tamaño o que simplemente son estructuras normales durante la vida fetal. Nuestra experiencia muestra que identificamos adecuadamente el 88 % de las cardiopatías congénitas mayores.<sup>(51)</sup>

El objetivo de la realización del tamizaje es maximizar la sospecha diagnóstica de CC, mediante la incorporación del ultrasonido en el examen de rutina durante el embarazo. Ante el hallazgo de una alteración estructural, funcional o del ritmo, es necesario derivar al paciente para una ecocardiografía fetal, que involucra aspectos técnicos y consejería, idealmente realizado por un equipo multidisciplinario de cardiología perinatal.

## Ecocardiografía fetal

La ecocardiografía fetal esta definida como el examen ultrasonográfico detallado del corazón fetal, el que permite identificar y caracterizar las alteraciones: estructurales, del ritmo y funcionales, antes del nacimiento.<sup>(28, 40, 41)</sup>

### Quién realiza el examen

El examen ecocardiográfico es realizado por especialistas en medicina materno fetal, cardiólogos-pediatras o especialistas en cardiología fetal, debidamente entrenados e idealmente certificados.<sup>(3)</sup>

### Cuándo realizar el examen

Técnicamente el examen se puede realizar a cualquier edad gestacional después de las 12 semanas de edad gestacional, siendo el mejor momento entre las 25 y 30 semanas, dependiendo de la necesidad médica de un pronto diagnóstico y valorando la ansiedad de los padres *versus* la posibilidad técnica de realizar un examen completo. De tal forma que cuando existe la sospecha de una malformación cardiaca en el segundo trimestre, el examen se puede realizar de inmediato, pero cuando la indicación es por riesgo elevado de aneuploidia en el examen de 11 a 14 semanas o por un resultado alterado en DNA fetal, en sangre materna o historia familiar de cardiopatía, el examen debe ser diferido para al menos las 13 semanas, idealmente a las 16 o 20 semanas de gestación.

## A quién realizar el examen

Si bien el tamizaje de cardiopatías congénitas se debe realizar cada vez que se realice un examen ecográfico al feto, el tamizaje se recomienda en el examen de segundo trimestre y también en el ultrasonido de 11 a 14 semanas que se realiza a toda la población. La ecocardiografía está reservada a indicaciones que incluyen indicaciones maternas, como historia familiar de cardiopatías y enfermedades autoinmunes, a indicaciones fetales como la sospecha de aneuploidia, de malformación cardíaca, de malformación extracardíaca de arritmias, etc., en ultrasonido de rutina<sup>(25-41)</sup> (TABLA 1). Algunas indicaciones recientes de ecocardiografía son embarazo gemelar, fertilización in vitro, exposición a teratógenos, entre otras (TABLA 1). En los casos de riesgo elevado de cardiopatías en examen de 11 a 14 semanas, se debe discutir con el tratante y la paciente la real utilidad del examen a esta edad gestacional.

## Cómo se realiza la ecocardiografía fetal

En el examen se debe identificar la presentación y posición del feto en el útero. El examen comienza con un plano axial en el abdomen, evidenciando la sombra gástrica a la izquierda y también con la identificación de aorta abdominal y vena cava inferior (FIGURA 8). Luego se asciende el plano de sección hacia cefálico hasta obtener la visión de las cuatro cámaras, observando la punta del corazón hacia la izquierda con un área cardíaca cercana al 30 % (FIGURA 8). El eje que forma el *septum* interventricular con el diámetro antero-posterior del tórax debe ser de  $45^\circ \pm 20^\circ$ . La combinación de estos dos planos de sección permite el diagnóstico de alteraciones del situs, alteraciones del área cardíaca y de aquellas que serán descritas en la imagen de cuatro cámaras.<sup>(1-3)</sup>

Ascendiendo en un plano de sección más cefálico se observa primero el tracto de salida de la arteria aorta y luego más hacia arriba el tracto de salida de la arteria pulmonar (FIGURA 8). En estos planos es necesario rotar y ascender levemente el transductor de modo de obtener una visión detallada de los tractos de salida que incluya el tronco y la bifurcación de la arteria pulmonar (FIGURA 8). Al continuar en el ascenso paralelo al eje cardíaco, hacia el mediastino superior se evidencia el denominado plano de sección de los tres vasos y tres vasos traquea (FIGURA 8). El ascenso en los planos se puede realizar en forma de planos paralelos sucesivos o al angular levemente el transductor hacia cefálico. (1-3, 43-45, 59-62)

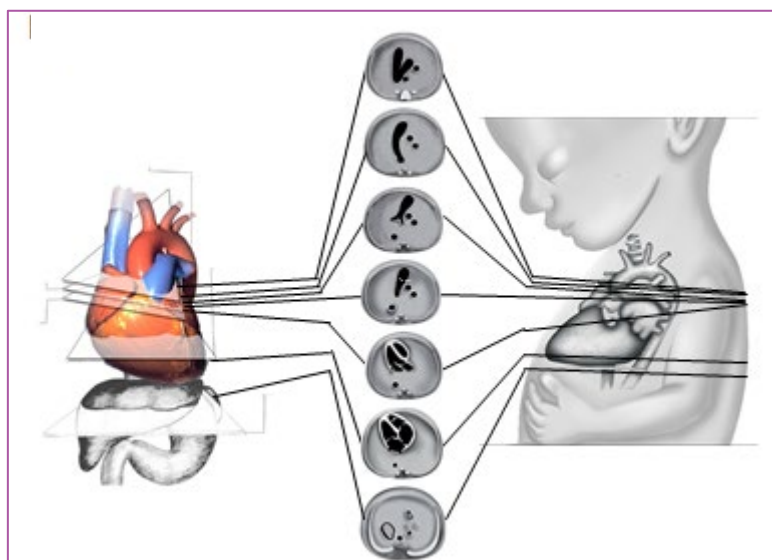


FIGURA 8. PLANOS DE SECCIÓN TRANSVERSALES ASCENDENTES. DESDE CAUDAL A CEFÁLICO, ABDOMEN, CUATRO CÁMARAS, TRACTO DE SALIDA DE AORTA, TRACTO DE SALIDA DE PULMONAR, TRES VASOS TRÁQUEA

Con ello se incorpora además la visión de planos transversales o ejes cortos y los sagitales. Los ejes cortos se obtienen en la aproximación lateral de la visión de cuatro cámaras, rotando el transductor en 90 grados. De esta forma al mover el plano de sección hacia la punta del corazón, se obtiene el eje corto de la punta, y al desplazar el transductor hacia la

emergencia de los grandes vasos, se obtiene la visión de eje corto de los grandes vasos o de la base (FIGURA 9). Los planos sagitales se obtienen a partir de la imagen de cuatro cámaras, utilizando como punto de rotación la arteria aorta, y luego rotando el transductor en 90 grados. Realizando ajustes menores de la angulación entre 10 y 20 grados, es posible identificar el arco aórtico, arco ductal y eje de las venas cava, superior e inferior (FIGURA 10).

El examen comienza en el abdomen en planos axiales ascendentes sucesivos y luego se continua con ejes cortos y planos sagitales. En los diferentes planos se utiliza modo B, Doppler Color, pulsado y/o continuo.

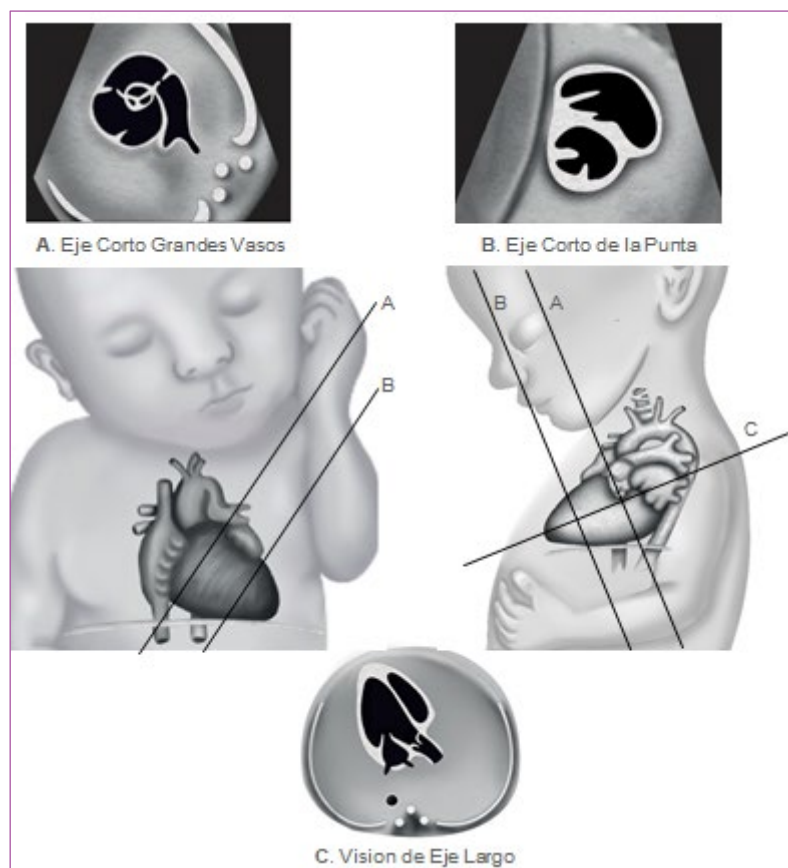


FIGURA 9. PLANOS DE SECCIÓN TRANSVERSALES CARDIACOS. A: EJE CORTO GRANDES VASOS; B: EJE CORTO DE LA PUNTA; C: VISIÓN DE EJE LARGO



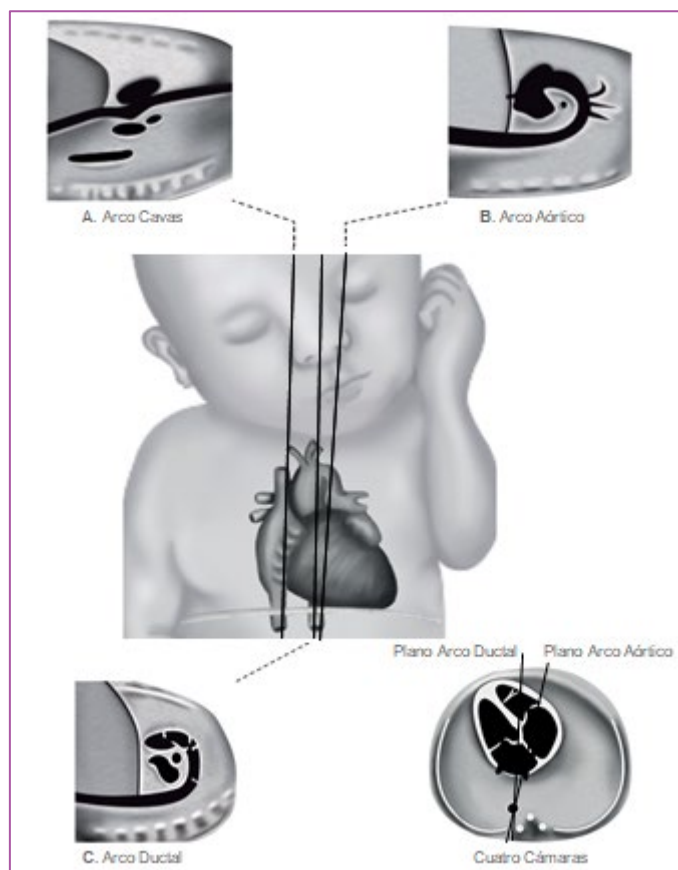


FIGURA 10. PLANOS DE SECCIÓN LONGITUDINALES. A: VISION DE VENAS CAVAS; B: ARCO AÓRTICO; C: ARCO DUCTAL

A los planos de tamizaje se adicionan:

**Eje corto.** Se obtiene rotando el transductor en 90 grados, a partir de los planos de eje largo, de modo que el plano de sección sea perpendicular a éste. Permite la visualización de un corte de sección transversal de las cavidades ventriculares hacia la punta del corazón. En este corte es posible identificar los músculos papilares de la válvula mitral y, más hacia cefálico, las válvulas aurículo-ventriculares (FIGURA 11).

**Eje corto de grandes vasos.** Es el mismo plano de sección del corte anterior pero más hacia cefálico y hacia la base del corazón. Se visualiza la arteria aorta en un plano transversal y el tracto de salida del ventrículo derecho el que se continúa con la arteria pulmonar, la que se bifurca en sus ramas, incluido el ductus arterioso (FIGURA 12). Este plano de sección es

de gran utilidad en el diagnóstico de lesiones obstructivas del tracto de salida derecho.



FIGURA 11. IMAGEN EJE CORTO DE LA PUNTA. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B

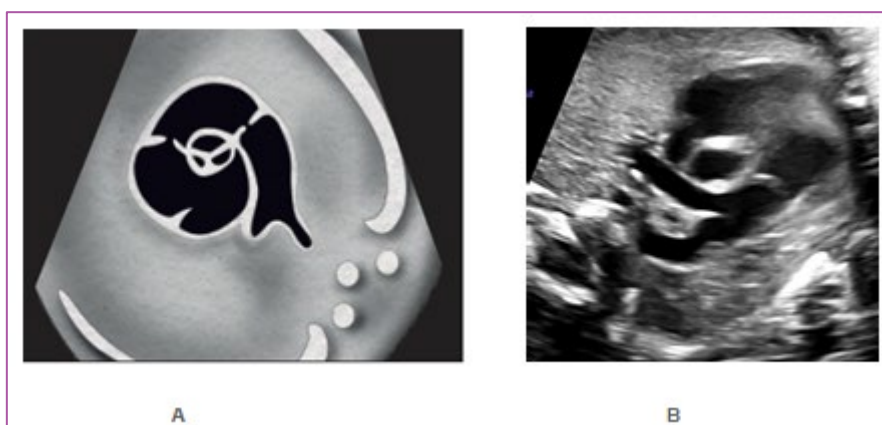


FIGURA 12. IMAGEN EJE CORTO DE GRANDES VASOS. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B

**Arco aórtico.** No corresponde a un plano ecotomográfico clásico. Se obtiene realizando un plano de sección longitudinal del feto hacia la izquierda de la columna vertebral. Se observa parte de la aurícula derecha, aorta ascendente, cayado y aorta torácica. Se visualizan también las arterias subclavias, carótida común izquierda y tronco braquiocefálico (FIGURA 13). Esta imagen es de utilidad en el diagnóstico de transposición de grandes vasos, interrupción del cayado aórtico y coartación aórtica.

**Arco ductal.** Desde el plano anterior se desplaza el transductor a derecha con lo que se obtiene el tracto de salida del ventrículo derecho con la arteria pulmonar la que se continúa con la arteria aorta ístmica a través del ductus arterioso (Figura 14). Este plano tomográfico es de utilidad en las lesiones obstructivas del ventrículo derecho y en los casos de constricción del ductus arterioso.



FIGURA 13. IMAGEN DEL ARCO AÓRTICO. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR



FIGURA 14. ARCO DUCTAL. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B; C: IMAGEN DOPPLER COLOR

**Eje largo vena cava.** Esta imagen tampoco corresponde a un corte ecotomográfico clásico. Se obtiene haciendo un corte longitudinal del feto y desplazando el transductor a derecha de la columna. Se observa la aurícula derecha donde llegan las venas cava inferior y superior. Una

modificación de este plano permite visualizar en sentido longitudinal la vena umbilical intrahepática, el ductus venoso y la vena cava inferior en un plano (FIGURA 15). Este plano de sección es de gran utilidad en el diagnóstico de síndromes de isomerismo cardíaco. También es necesario evaluar la velocimetría Doppler de ductus venoso y vena umbilical.



FIGURA 15. IMAGEN DE EJE LARGO DE VENA CAVA. A: ESQUEMA; B: IMAGEN MODO B

## Biometría

Existen múltiples publicaciones que evalúan la progresión del crecimiento de las estructuras de acuerdo con la edad gestacional. La medida de dispersión más utilizada en la actualidad para evaluar los diferentes parámetros, corresponde a Z-Score. La biometría del corazón y de las diferentes estructuras que lo componen, son parte esencial de la ecocardiografía fetal, y si bien no es perentorio incluir todas las mediciones, sí es necesario realizar la medición y Z-Score de todas las estructuras patológicas, en modo B y/o modo M.<sup>(21, 63-66)</sup> En una reciente publicación de SEPULVEDA y CRISPI, están detalladas cuáles, y cómo se deben medir las estructuras cardíacas.<sup>(67)</sup>

## Evaluación de la función cardíaca fetal

En presencia de signos de insuficiencia cardíaca, patologías que puedan aumentar la precarga, postcarga o inotropismo, o frente a malformaciones que puedan provocar insuficiencia cardíaca, es necesario realizar una evaluación funcional del corazón fetal. Los métodos más utilizados son evaluación de los tamaños del corazón o cavidades, fracción de acortamiento, movimientos longitudinales de los anillos valvulares, velocimetría Doppler de venas y válvulas auriculo ventriculares, incluido índice de Tei, y también nuevos métodos que incluyen *strain* y el análisis de 24 planos propuesto por DeVore.<sup>(68-78)</sup> La evaluación de la función del corazón fetal e Insuficiencia cardíaca están descritas en detalle en publicaciones recientes de DEVORE y MUÑOZ.<sup>(79-81)</sup>

## Informe

Una vez realizada la ecocardiografía fetal es necesario emitir un informe de lo examinado. Este debe incluir, además de los datos generales y obstétricos de la paciente, la indicación del examen, ubicación, eje y tamaño del corazón, cavidades y septum, concordancia auriculo ventricular, y ventrículo arterial. Con evaluación de planos axiales, ejes cortos, y arco aórtico y pulmonar. Retorno venoso, pulmonares y cavas. Incluir ritmo y función cardíaca básica con evaluación de ductus venoso.

En caso de patología estructural, del ritmo o funcional, se debe incluir biometría de los segmentos anatómicos alterados, tipo de alteración del ritmo, o evaluación funcional detallada.

Finalmente, si es posible, realizar diagnóstico y consejería a los padres sobre la etiología, pronóstico, seguimiento, manejo perinatal y postnatal de la alteración diagnosticada.

El detalle de cómo realizar el informe, manejo perinatal y pronóstico de las diferentes alteraciones, se describe en una publicación reciente de ENRIQUEZ y MUÑOZ.<sup>(82)</sup>

## Cardiopatías ductus dependientes

Diversos estudios han demostrado que el diagnóstico fetal de las CC previene la inestabilidad hemodinámica postnatal que ocurre por una variedad de anomalías cardíacas de alto riesgo.<sup>(20-26)</sup> En general, dos sistemas juegan un papel en el éxito de la transición feto-neonatal: el sistema circulatorio y el sistema respiratorio. Se necesita un plan de atención especializado cuando se observa que uno o ambos sistemas no pueden realizar la transición normalmente. En el útero, la sangre oxigenada de la placenta llega al feto a través de la vena umbilical. Las vías abiertas de derivación fetal (*shunt*) del ductus venoso y el agujero oval permiten que la sangre más oxigenada fluya hacia el lado izquierdo del corazón oxigenando las arterias coronarias y la cabeza del feto. El retorno venoso se dirige principalmente al ventrículo derecho, el que bombea la sangre desaturada a través de la tercera vía de derivación fetal, el ductus arterioso, a la aorta descendente, para regresar a la placenta a través de la arteria umbilical (FIGURA 16). En el feto, la placenta es un circuito de baja resistencia, mientras que las arterias pulmonares ramificadas son un circuito de alta resistencia, el 10 a 20 % del gasto cardíaco combinado ingresa a las arterias pulmonares durante la vida fetal.<sup>(90, 27)</sup>

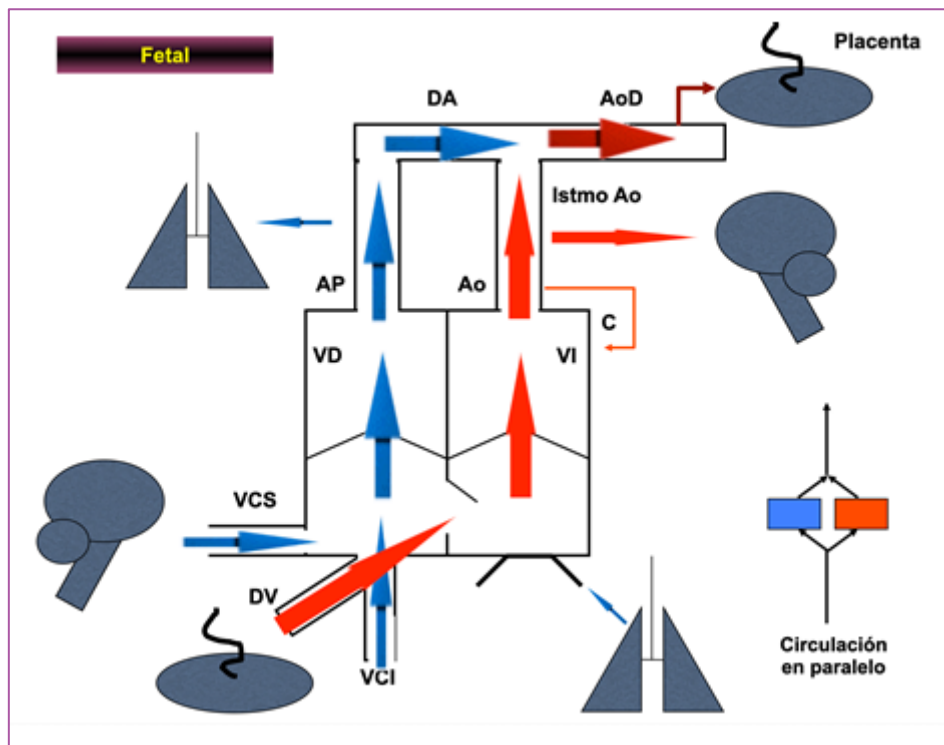


FIGURA 16. CIRCULACIÓN FETAL

Con el parto, ocurren dos eventos: primero, el feto se separa de la circulación placentaria de baja resistencia con la ligadura del cordón, y en segundo lugar, a medida que se produce la respiración espontánea, los vasos pulmonares se dilatan en respuesta al oxígeno. Estos eventos llevan a aumento de la resistencia sistémica y a disminución de la resistencia vascular pulmonar, a un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar con cierre del agujero oval como resultado del aumento en la presión de la auricular izquierda por el retorno venoso pulmonar. El cierre del ductus arterioso se realiza durante las primeras 12 a 72 horas de vida.<sup>(91)</sup> Con estos hechos ocurre el cambio en la circulación desde una circulación feto-placentaria en paralelo (gasto cardíaco combinado derecho e izquierdo que suministran el feto y la placenta) a una circulación en serie (el gasto cardíaco va primero a los pulmones y luego al circuito sistémico) (FIGURA 17).

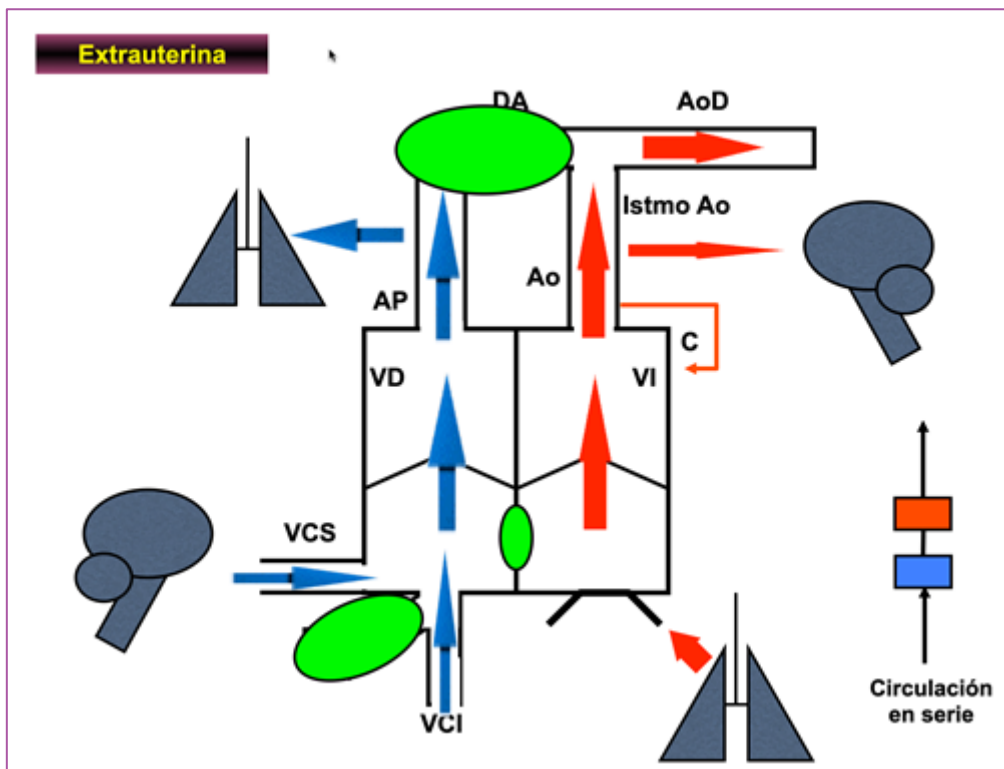


FIGURA 17. CIRCULACIÓN NEONATAL

El desafío diagnóstico para los especialistas en medicina materno fetal es determinar en qué fetos, con malformaciones cardíacas, la permeabilidad de las vías de derivación fetal (*shunt*) serán esenciales para la estabilidad postnatal, en otros términos, diagnosticar las CDD y/o foramen oval (FO) dependientes, las que requerirán apoyo o intervención adicional en el periodo neonatal inmediato para mantener la hemodinamia postnatal.

Se debe considerar una CC como ductus-dependiente a toda aquella cardiopatía en la que el cierre del ductus arterioso, después del nacimiento, lleve a una inadecuada perfusión pulmonar o sistémica (FIGURA 18). Es un grupo heterogéneo de cardiopatías que tienen en común la necesidad de que el ductus arterioso (DA) permanezca permeable para asegurar la supervivencia del paciente. Los fetos con flujo sanguíneo pulmonar o sistémico ductus-dependientes requieren la administración de



una infusión de prostaglandina E1 como tratamiento paliativo después del nacimiento para prevenir el cierre del ducto como paso previo a la cirugía. Debido a que el ductus arterioso no se cierra durante el parto, no se espera que estos recién nacidos estén comprometidos en la sala de partos.<sup>(92, 93)</sup>

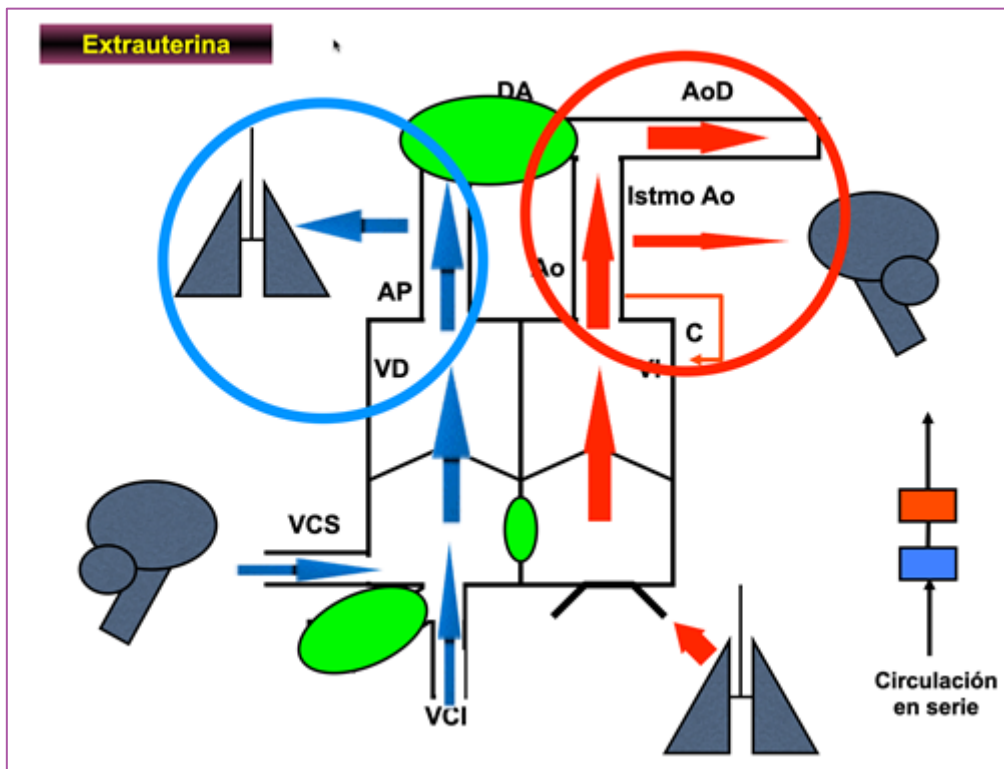


FIGURA 18. DUCTUS DEPENDENCIA. CIRCULO AZUL: PERFUSIÓN PULMONAR; CIRCULO ROJO: PERFUSIÓN SISTÉMICA

## Clasificación

Existen variadas clasificaciones de las cardiopatías. Para el desarrollo de esta guía, la clasificación que más se relaciona con la ductus-dependencia es la clasificación clínico-funcional,<sup>(94)</sup> la cual, clasifica las CC según la dependencia ductal y éstas según la clínica de cianosis o hipoperfusión sistémica (TABLA 2), las dos formas de presentación clínica postnatal de este grupo de malformaciones cardiacas. La mayoría de las CC son bien

toleradas *in utero* debido a las características de la circulación fetal (bajo flujo y alta resistencia pulmonar, presencia de *shunts* como el DA y FO), sin embargo, esta característica desaparece después del nacimiento, haciendo evidente la CC, la que si no se ha diagnosticado previamente puede producir una urgencia vital. La rapidez de la descompensación hemodinámica va a determinar la urgencia del tratamiento.

Se dividen en:

**Cardiopatías con flujo pulmonar ductus-dependiente.** Presente en las patologías obstructivas derechas, el mantener el DA abierto después del nacimiento es imprescindible para mantener la perfusión pulmonar. En las lesiones obstructivas derechas severas, el retorno venoso pasa al lado izquierdo del corazón a través del foramen oval y el suministro de la sangre pulmonar se mantiene en forma retrógrada a través del DAP. Las más frecuentes son atresia tricúspide, atresia pulmonar con septum intacto, estenosis pulmonar y tetralogía de Fallot, entre otras.

Esos pacientes presentan diferentes grados de cianosis desde el nacimiento, no tienen hipodébito inmediato, ya que la perfusión miocárdica está conservada y la hemoglobina fetal permite una mayor tolerancia a cifras de saturación muy inferiores a las que puede tolerar el adulto. El cierre completo del ductus desencadena el cuadro clínico de cianosis extrema con rápido deterioro vital, sin el tratamiento apropiado.

**Cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente.** Corresponde a las patologías obstructivas izquierdas, mantener el DA abierto es imprescindible para mantener la perfusión sistémica. Las más frecuentes son síndrome de hipoplasia ventricular izquierda, coartación de aorta, y estenosis aórtica. En el feto, en estos casos, la perfusión sistémica y umbilical se mantiene por el aumento del flujo a través del DA el que se une a la aorta a nivel del istmo aórtico. Cardiopatías congénitas como la

transposición de grandes arterias clásica (dTGA) necesitan una buena mezcla sanguínea por lo que requieren tanto del DAP como del FO permeable (FOP).

Las cardiopatías con dependencia ductal sistémica son casos muy dramáticos ya que inicialmente son recién nacidos con excelente estado general y poca o nula sospecha de patología en el examen físico neonatal inmediato, en ellos el primer signo puede ser una situación de bajo gasto, el que en forma rápida progresa a una situación de shock cardiogénico. El momento en que aparece el shock cardiogénico es variable pudiendo ser en las primeras horas de vida a días después del nacimiento cuando el recién nacido está fuera del ambiente hospitalario, dependiendo del momento del cierre ductal.

### **Diagnóstico prenatal de cardiopatías ductus dependientes**

El tamizaje de cardiopatías congénitas, identifica adecuadamente el 50 a 60 % de los fetos cardiopatas.<sup>(83, 84, 95)</sup> Posteriormente la evaluación cardiaca fetal avanzada con ecocardiografía permite precisar el diagnóstico, la severidad, y la condición hemodinámica, esenciales para realizar la consejería a los padres en alrededor del 80 % de los casos.

### **Atresia tricúspide**

Es la ausencia de conexión entre la aurícula y el ventrículo derechos, debido a una falla en el desarrollo del aparato valvular de la tricúspide (**FIGURA 19**). Es una anomalía infrecuente, está presente entre el 0,08 y el 0,1 de cada 1.000 nacidos vivos, correspondiendo al 0,1 % de las cardiopatías congénitas en el período neonatal.<sup>(1, 96-98)</sup>



FIGURA 19. ATRESIA DE LA VÁLVULA TRICÚSPIDEA. A: ESQUEMA; B: IMAGEN DE CUATRO CÁMARAS MODO B; C: IMAGEN DE TRES VASOS TRAQUEA, VISUALIZACION DE SOLO DOS VASOS

**Alteraciones genéticas:** anomalías cromosómicas (trisomía 21,18,13...), microdelecciónn 22q11, entre otros.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** defecto del septo interventricular, estenosis de arteria pulmonar, estenosis aórtica, coartación aórtica, interrupción de cayado aórtico, anomalías del drenaje venoso pulmonar, doble tracto de salida de ventrículo derecho, transposición de grandes vasos.

**Malformaciones extra-cardíacas:** < 20 % de asociación a anomalías extracardiacas, dependiendo de asociación cromosómica/sindrómica.

**Diagnóstico prenatal.** El diagnóstico prenatal de la atresia de la válvula tricúspide se puede sospechar fácilmente debido a que se manifiesta con una clara alteración de la imagen de cuatro cámaras cardíacas, en la evaluación ultrasonográfica de rutina.<sup>(99-100)</sup> La asimetría de cavidades de predominio izquierdo con hipoplasia del ventrículo derecho es fácilmente detectable, la presencia de un defecto del tabique interventricular y la ausencia de la válvula auriculoventricular (FIGURA 19), reemplazada esta por una banda ecogénica transversal de movilidad variable permite una alta sospecha. El volumen del ventrículo derecho, el grado de estenosis de la válvula pulmonar, la hipoplasia del tronco de la pulmonar y sus ramas

dependerá del tamaño del defecto septal interventricular. La función sistólica del ventrículo izquierdo es normal, no presenta engrosamiento de las paredes. La aurícula derecha está ligeramente dilatada, con un foramen oval prominente y muchas veces aneurismático. El tabique interventricular y el interauricular están desalineados.

Los tractos de salida deben ser explorados cuidadosamente, definiendo la posición, la relación con los ventrículos, las características de las válvulas, el diámetro tanto del tronco pulmonar y sus ramas como del cayado aórtico y del ducto arterioso.

El rol del Doppler color es confirmar los hallazgos del ultrasonido 2D. Con el Doppler color se hace evidente la falta de flujo a nivel de la conexión auriculoventricular y el flujo por el foramen oval, que es muchas veces turbulento. Se puede observar el llenado del ventrículo derecho a través del defecto del tabique interventricular. El flujo por la válvula pulmonar, en los casos donde no hay atresia es anterógrado y no turbulento, la estenosis se sospecha por el diámetro de la válvula pulmonar, el flujo por la válvula mitral muchas veces presenta turbulencia, debido al incremento de flujo que circula por ella. El flujo del ductus arterioso dependerá, en general, del grado de estenosis pulmonar y de lo restrictivo del defecto interventricular, pudiendo ser desde anterógrado no turbulento (**FIGURA 19**) hasta retrógrado en la diástole, siendo este hecho reconocido como factor de mal pronóstico. Con frecuencia hay signos de resistencia al flujo en las venas sistémicas y en el ductus venoso debido al aumento de la precarga en la aurícula derecha.

**Cirugía y manejo:** Etapa precoz (Blalock Taussig modificado en casos con obstrucción del tracto de salida pulmonar/*banding* pulmonar en casos sin obstrucción de tracto pulmonar). Etapa tardía 4-6 meses de vida (Glenn bidireccional/hemi-Fontan).

**Pronóstico:** la mayoría de pacientes sin tratamiento fallecen dentro del primer año de vida. Sobrevida con corrección quirúrgica al año, 5 años y 20 años de 82 %, 72 % y 61 % respectivamente. Sobrevida sin trasplante a los 15 años de 92 %.

### **Atresia pulmonar con septum intacto**

Es la interrupción completa de la comunicación entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, ya sea secundario a atresia membranosa de la válvula o bien a atresia de la porción muscular del tracto de salida del ventrículo derecho (FIGURA 20).<sup>(101,102)</sup> Tiene una incidencia de 0,04 al 0,08 de cada 1.000 nacidos vivos.<sup>(103)</sup> La recurrencia reportada de esta anomalía es del 14,3 % siendo la más alta de todas las cardiopatías congénitas (3,98 % en promedio), es más frecuente en hombres con una relación 1,5:1.<sup>(103-105)</sup>

**Alteraciones genéticas:** baja asociación a anomalías cromosómicas y síndromes genéticos. Entre los genes descritos se encuentran el GJA5 localizado en 1q21.1, este gen codifica la proteína conexina de la unión gap cardíaca; el GDF1 codifica una glicoproteína que participa del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que es una proteína necesaria en el proceso de morfogénesis asimétrica de los órganos.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** anomalía de Ebstein (6,8 %), hipoplasia de arterias pulmonares (8,7 %), persistencias de vena cava superior izquierda (2,7 %), arco aórtico derecho (1,6 %).

**Malformaciones extra-cardíacas:** baja asociación a anomalías extra-cardíacas, dependiendo de asociación cromosómica/sindrómica.

**Diagnóstico prenatal.** La sospecha es relativamente frecuente dada la alteración de la imagen de cuatro cavidades,<sup>(106)</sup> se caracteriza por una cavidad ventricular derecha mal desarrollada con el miocardio engrosado

e hipoquinético, la válvula tricúspide es pequeña, con un aumento de la ecogenicidad sugiriendo la presencia de displasia y el movimiento de los velos es anormal (FIGURA 20). Para el diagnóstico de esta condición es necesario visualizar la permeabilidad del tracto de salida del ventrículo derecho y la continuidad hasta la arteria pulmonar. El tracto de salida puede estar permeable, pero no se hallará flujo a través de la válvula pulmonar, no se encontrarán los velos pulmonares. Lo habitual es que el tronco de la arteria pulmonar sea hipoplásico y con flujo retrógrado. El Doppler color ayuda para evaluar tanto el grado de insuficiencia de la válvula tricúspide (FIGURA 20) como para identificar la presencia de las anomalías coronarias, ya sean sinusoides o fístulas.

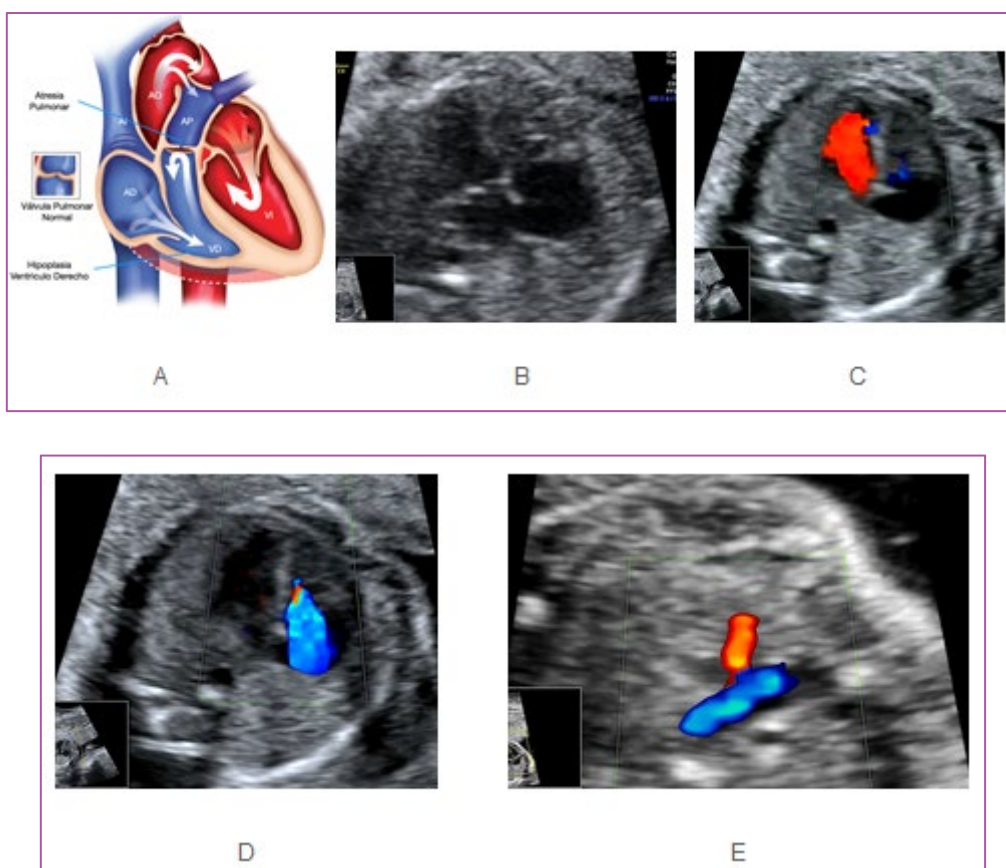


FIGURA 20. ATRESIA DE LA VÁLVULA PULMONAR CON SEPTUM INTACTO. A: ESQUEMA; B: IMAGEN DE CUATRO CÁMARA MODO B, DOPPLER COLOR; C: FLUJO DE ENTRADA SOLO UN VENTRÍCULO, EN ROJO; D:

La imagen de tres vasos y tres vasos tráquea es anormal con asimetría significativa entre la aorta y la arteria pulmonar, en ocasiones la imagen 2D no permite la visualización del tracto de salida derecho siendo solo visible con Doppler color donde se evidencia el flujo retrógrado (FIGURA 20).

Es posible el diagnóstico de esta anomalía en el primer trimestre, se ha reportado falla del llenado del ventrículo derecho con Doppler color y flujo retrógrado en la imagen de 3 vasos.<sup>(107)</sup>

**Cirugía y manejo:** uso de PGS por ductus dependencia. Reparación biventricular sí ventrículo derecho con tres segmentos patentes. Glenn y Fontan precedido por Blalock Taussig si fisiología univentricular.

**Pronóstico:** el pronóstico depende de varios factores, siendo marcadores de mal pronóstico: la insuficiencia grave de la válvula tricúspide, un anillo valvular tricuspídeo pequeño, la presencia de anomalías coronarias y la presencia de malformaciones extracardíacas y cromosómicas.<sup>(102)</sup>

La mortalidad reportada *in utero* es de un 10 % y la sobrevida neonatal para series con diagnóstico fetal es de 63 %.<sup>(25)</sup> En una serie poblacional publicada en 2005 en que se considera solo el diagnóstico al nacer, la sobrevida era del 71 % al año y 64 % a los 5 años.<sup>(108)</sup>

## Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar (EP) es una anomalía cardíaca caracterizada por una obstrucción del flujo sanguíneo ventricular derecho hacia la arteria pulmonar (FIGURA 21). La forma aislada se produce en alrededor de 0,7 en



1.000 nacidos vivos. Es la segunda anomalía cardíaca más frecuente después de la comunicación interventricular y representa el 9 % de los nacidos vivos con cardiopatía congénita.<sup>(109)</sup> La recurrencia de la estenosis pulmonar se estima en un 2 % para un hermano afectado y en un 6 % cuando dos hermanos están afectados.<sup>(110)</sup>

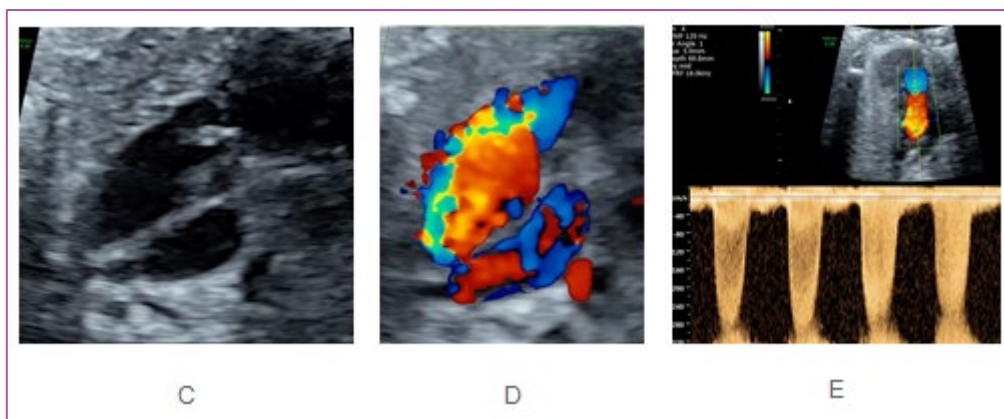
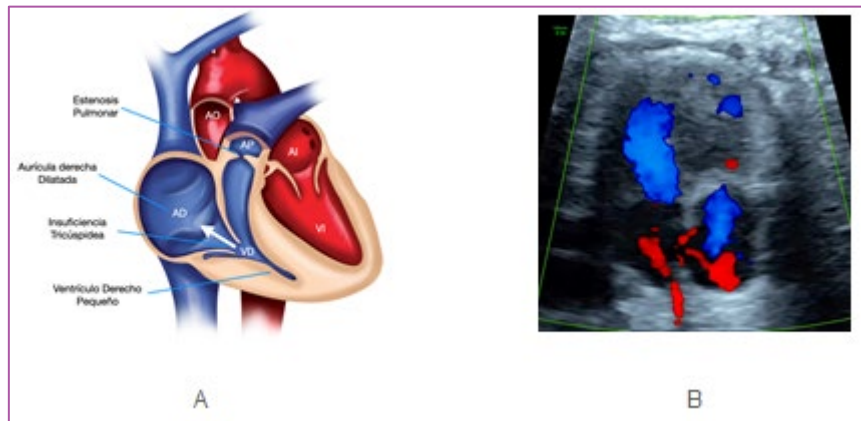


FIGURA 21. ESTENOSIS PULMONAR. A: ESQUEMA; B: IMAGEN DE CUATRO CÁMARAS DOPPLER COLOR, IT EN AZUL; C: TRACTO DE SALIDA DERECHO MODO B; D: DOPPLER COLOR EN TRES VASOS, ARTERIA PULMONAR CON FLUJO TURBULENTO CON ALIASING, EN ROJO; E: TRACTO DE SALIDA ARTERIA PULMONAR, DOPPLER ESPECTRAL, VELOCIDAD AUMENTADA

**Alteraciones genéticas:** las anomalías cromosómicas son infrecuentes. Síndromes son también infrecuentes, síndrome de Noonan, Beckwith-Wiedemann, Alagille.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, doble salida de ventrículo derecha, d-transposición de grandes arterias.

**Malformaciones extra-cardíacas:** en general los hallazgos extra-cardíacos son infrecuentes, salvo que presente síndrome de Noonan, Beckwith-Wiedemann, Alagille. La estenosis pulmonar se puede presentar en el gemelo receptor en el síndrome de transfusión gemelo a gemelo.

**Diagnóstico:** en el plano de las cuatro cámaras, es posible ver un aumento de tamaño de la aurícula derecha, debido a la presencia de insuficiencia tricuspídea (IT).

En trectos de salida, la válvula pulmonar muestra falta de excursión completa, engrosamiento y abombamiento de las valvas durante la sístole. En la EP las valvas son visibles dentro de la arteria pulmonar a lo largo del ciclo cardíaco, a diferencia de una válvula pulmonar normal donde las valvas están en contacto con las paredes de la arteria durante la sístole. El Doppler color de la válvula pulmonar en las vistas de tres vasos o del eje corto típicamente muestra flujo anterógrado turbulento con *aliasing* del color (FIGURA 21).

El Doppler pulsado a nivel de la válvula pulmonar muestra flujo con velocidades elevadas, superando los 200 cm/s<sup>(111)</sup> (FIGURA 21).

El flujo en el ductus arterioso (DA) es anterógrado en la mayoría de casos de estenosis pulmonar. Sin embargo, la presencia de flujo retrógrado a través del DA es un signo de empeoramiento asociado a desarrollo de atresia pulmonar.<sup>(112)</sup>

El Doppler color y pulsado de los flujos venosos puede mostrar profundización de la onda A del retorno venoso sistémico y flujo reverso

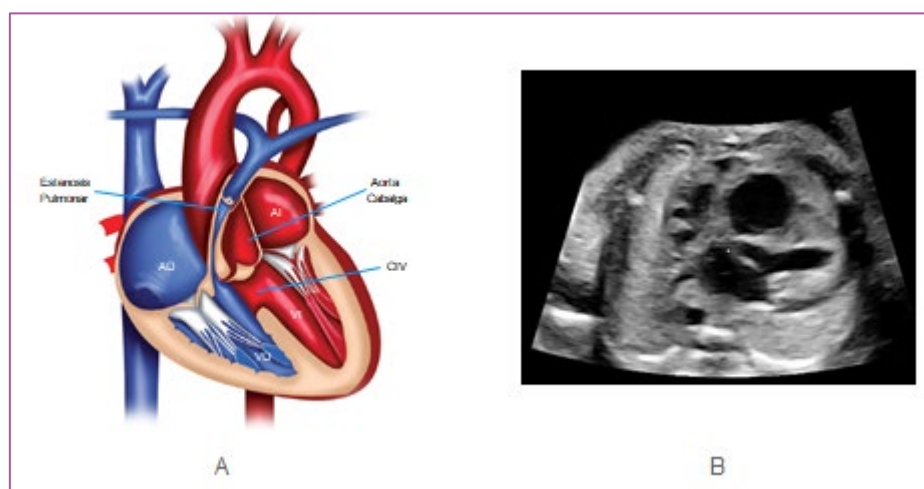
durante la contracción auricular a nivel del ductus venoso evidenciando aumento de la presión de cavidades derechas.

**Cirugía y manejo:** uso de prostaglandinas, ductus dependiente. En las formas leves se pueden controlar, buen pronóstico. Formas moderadas a graves requieren valvuloplastia con balón, con buenos resultados. En los casos de válvulas displásicas pueden requerir cirugía.

**Pronóstico:** muy bueno, con sobrevida cercana al 100 %.

### Tetralogía de Fallot

Esta malformación tiene una amplia variedad de presentaciones, con alteraciones que están siempre presentes pero con gran variabilidad, las cuales incluyen alteración del eje cardíaco (levorrotación), comunicación interventricular perimembranosa y cabalgamiento de la arteria aorta (FIGURA 22). Y alteraciones variables que diferencian a los diferentes tipos de tetralogía de Fallot, como estenosis pulmonar, síndrome de agenesia de velos pulmonares, y atresia pulmonar con múltiples comunicaciones aortopulmonares (MAPCA, por sus siglas en inglés).



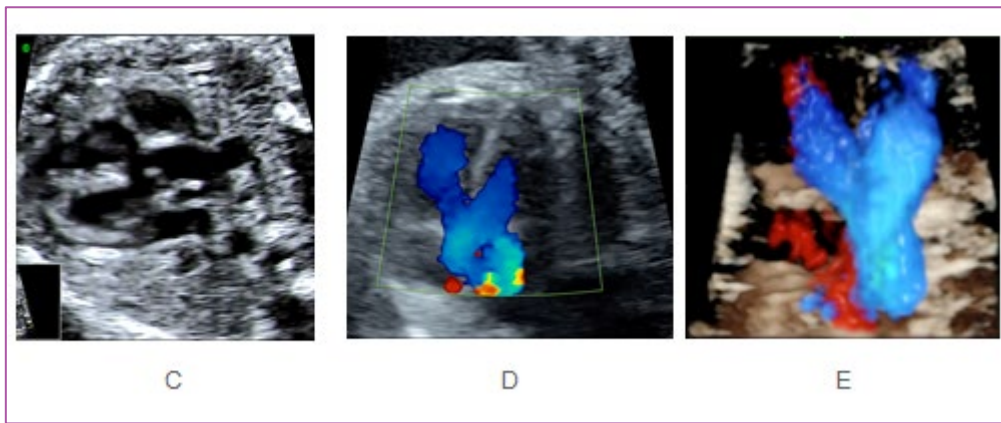


FIGURA 22. TETRALOGIA DE FALLOT. A: ESQUEMA; B: IMAGEN DE CUATRO CÁMARAS, TRACTO DE SALIDA; C: MODO B; D: DOPPLER COLOR; E: RECONSTRUCCION 3D DOPPLER COLOR

La incidencia de la forma clásica es de 0,9-4,9/10.000 recién nacidos vivos,<sup>(2)</sup> representa cerca del 3,5 % de las cardiopatías congénitas diagnosticadas en el antenatal<sup>(3)</sup> y entre un 5 y un 25 % de las cardiopatías congénitas críticas.<sup>(113)</sup> La forma con atresia pulmonar tiene una incidencia de 0,07 por 1.000 nacidos vivos y el 20 % de todos los casos de TF.

**Alteraciones genéticas:** anomalías cromosómicas (trisomía 21,18,13...), microdelección (22q11...), síndromes monogénicos y poligénicos entre otros, en especial síndrome de Goldenhar, síndrome de Alagille, VACTERL, CHARGE, entre otros.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** frecuentemente asociación a anomalías de arco aórtico, en especial en casos asociados a microdelección 22q11. Asociación a comunicantes aorto pulmonares (MAPCA) en casos de Fallot de tipo atresia pulmonar con CIV.

**Malformaciones extra-cardíacas:** anomalías extracardíacas de acuerdo a anomalías cromosómicas/síndromes genéticos asociados.

**Diagnóstico:** levorrotación, CIV perimembranosa, aorta cabalgando el septum, distintos grupos de afección de válvula pulmonar. Hipertrofia de ventrículo derecho usualmente de aparición posnatal. Clásicamente, el

diagnóstico prenatal se ha basado en la evaluación de cuatro cámaras y de los tractos de salida. La correlación entre la sospecha diagnóstica prenatal y la ecocardiografía posnatal es cercana a un 100 %.

La ecocardiografía fetal se observa:

*Eje cardíaco anormal:* es el primer hecho que llama la atención al estudiar el corazón fetal en estos casos, se observa un eje cardíaco aumentado con un ángulo cercano a los 90 grados (FIGURA 22).

*Corte de cuatro cámaras:* en la mayoría de los casos es normal (FIGURA 22). Cuando se angula el transductor hacia los tractos de salida (cinco cámaras) aparece la CIV, el grado de cabalgamiento de la aorta, la dimensión del anillo de esta y la observación de la dirección del *shunt*, que si la estenosis es acentuada es de derecha a izquierda, típico de esta malformación cardíaca.

*Visión de tres vasos-tráquea:* con esta se evalúa la desproporción de las dos arterias y la dirección del flujo de la arteria pulmonar (FIGURA 23), reverso en los casos de dependencia ductal (FIGURA 23). El istmo aórtico suele ser de mayor tamaño que el ductus arterioso<sup>(114)</sup> y la aorta asemeja un signo de interrogación.<sup>(115)</sup>

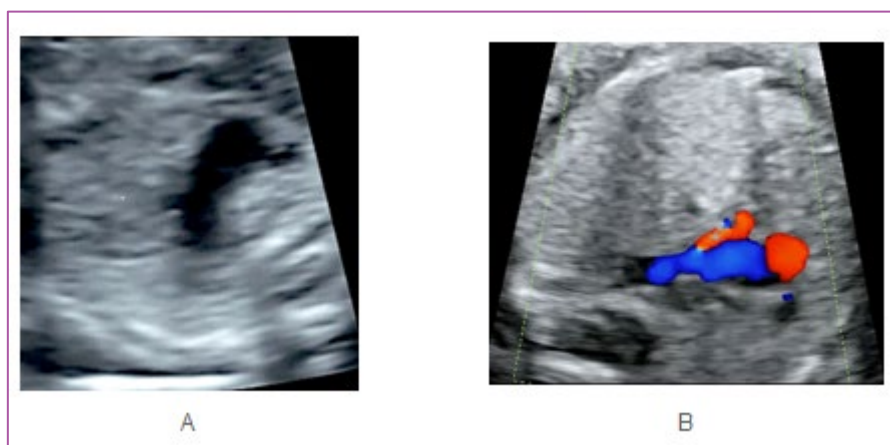




FIGURA 23. TETRALOGIA DE FALLOT CLASICA. TRES VASOS. A: MODO B; B: DOPPLER COLOR, TRACTO DE SALIDA DERECHO; C: MODO B; D: DOPPLER COLOR; E: DOPPLER ESPECTRAL

*Eje largo:* permite evaluar la CIV subaórtica con el correspondiente cabalgamiento, el anillo aórtico, usualmente dilatado y la parte proximal de la aorta ascendente (FIGURA 22). En la gran mayoría de los casos, la válvula aórtica tiene una función normal, a pesar de estar dilatada. En relación con los flujos, es fácil advertir su dirección a través de la CIV en este corte.

*Eje corto alto:* de gran utilidad puesto que se puede observar el lumen del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) caracterizando la CIV, la anatomía infundibular, el grado de estenosis de la válvula, la que puede tener tres velos, ser bicúspide o monocúspide, tronco pulmonar y ramas (FIGURA 23). Es factible evaluar los flujos sanguíneos en la CIV, en todo el TSVD (FIGURA 23) y la arteria pulmonar con la convergencia de las ramas pulmonares izquierdas y derechas.

En la variante de Fallot con atresia pulmonar, los hallazgos en el feto son similares a los encontrados en la TF clásica, la diferencia está en que no se encuentra la válvula pulmonar y que el tronco de la arteria pulmonar puede ser hipoplásico o estar ausente (FIGURA 24). Las ramas pulmonares pueden ser difíciles de identificar, como de existir, se llenan desde el ductus arterioso, una forma de ubicarlas es por continuidad con



el ductus. Es posible identificar a las colaterales emergiendo desde la aorta descendente, dependiendo del tamaño y la experiencia del operador y del equipo (FIGURA 24).

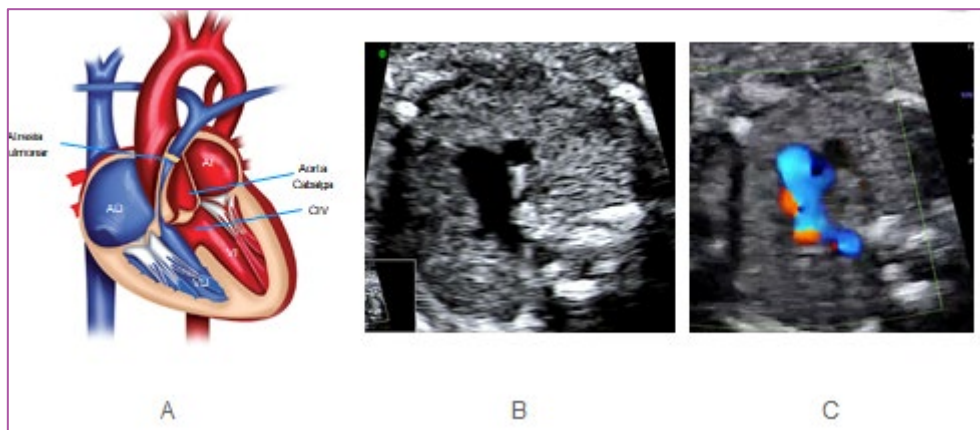


FIGURA 24. TETRALOGIA DE FALLOT CON ATRESIA PULMONAR. A: ESQUEMA, TRES VASOS; B: MODO B; C: DOPPLER COLOR, FLUJO RETRÓGRADO EN ARTERIA PULMONAR

En los casos de TF con agenesia de velos, el diagnóstico es más fácil que el diagnóstico de la TF clásica. En el corte de cuatro cámaras se detecta la dilatación del ventrículo derecho (FIGURA 22) y se confirma con los cortes de los tractos de salida en donde se encuentra la dilatación de la arteria pulmonar y de las ramas pulmonares que en los que son graves pueden llegar a tener aspecto de aneurismas (FIGURA 25). En los cortes de los tractos de salida no se encuentran los velos pulmonares o solo existe un rudimento que crea estenosis e insuficiencia pulmonar acentuada que es detectada en la evaluación con Doppler convencional y color (FIGURA 25). En la mayoría de los casos no hay ductus arterioso, en aquellos en que existe, la dilatación pulmonar no es tan acentuada. Se asocia a arco aórtico derecho. En los casos con arterias aneurismáticas puede ser necesario hacer un diagnóstico diferencial con quistes bronquiales, lo que se realiza con Doppler convencional y a color.

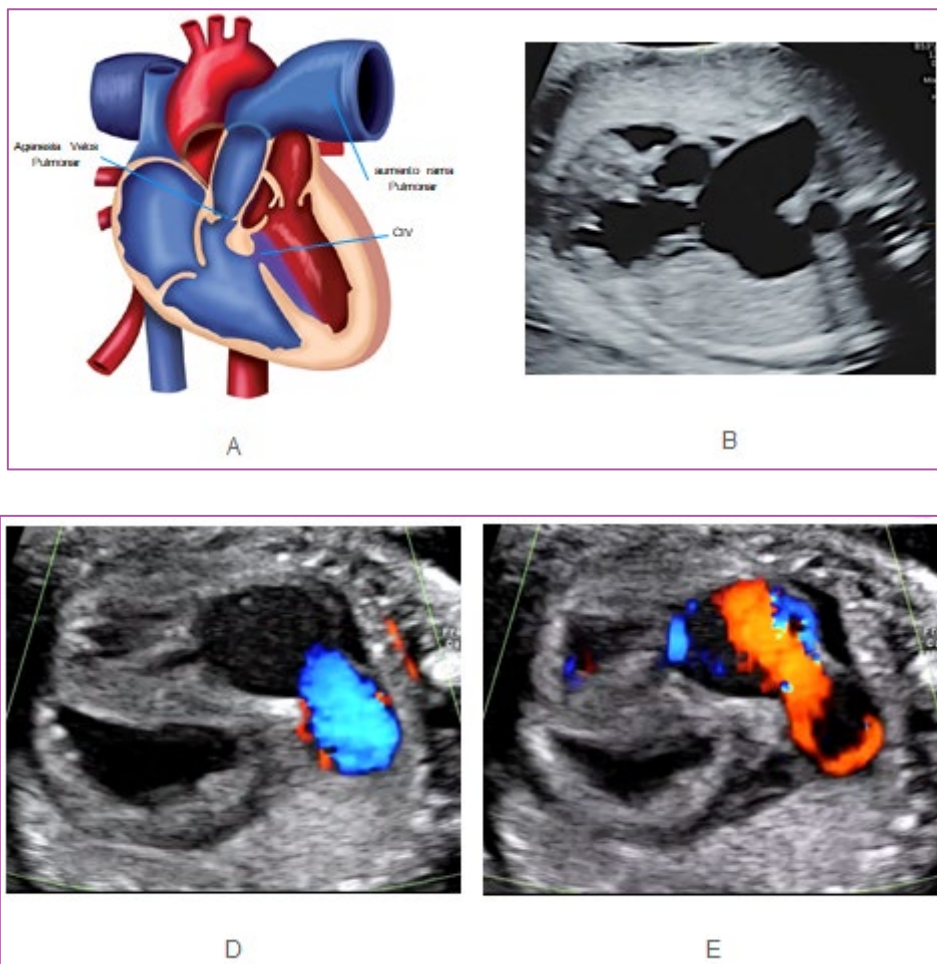


FIGURA 25. TETRALOGIA DE FALLOT CON AGENESIA DE VELOS PULMONARTES. A: ESQUEMA, TRACTO DE SALIDA DERECHO; B: MODO B, DOPPLER COLOR; C: SISTOLE; D: DIASTOLE

**Cirugía y manejo:** requiere uso de prostaglandinas de acuerdo a ductus dependencia. Paliativa: Blalock Taussig. Correctiva: 3-6 meses posnatal.

**Pronóstico:** sin intervención > 50 % de pacientes fallecen en los primeros años de vida. Sobrevida global en pacientes con corrección quirúrgica a los 10 años +/- 95 %, siendo 90 % a los 25 años. Cerca del 20 % requiere re-intervención.



## Síndrome de hipoplasia ventricular izquierda

El síndrome de hipoplasia de ventrículo izquierdo (SHVI) es un espectro de cardiopatías congénitas caracterizado por grados variables de subdesarrollo ventricular, incluyendo la válvula mitral, el ventrículo izquierdo (VI), la válvula aórtica, la aorta ascendente y el cayado aórtico (FIGURA 26).

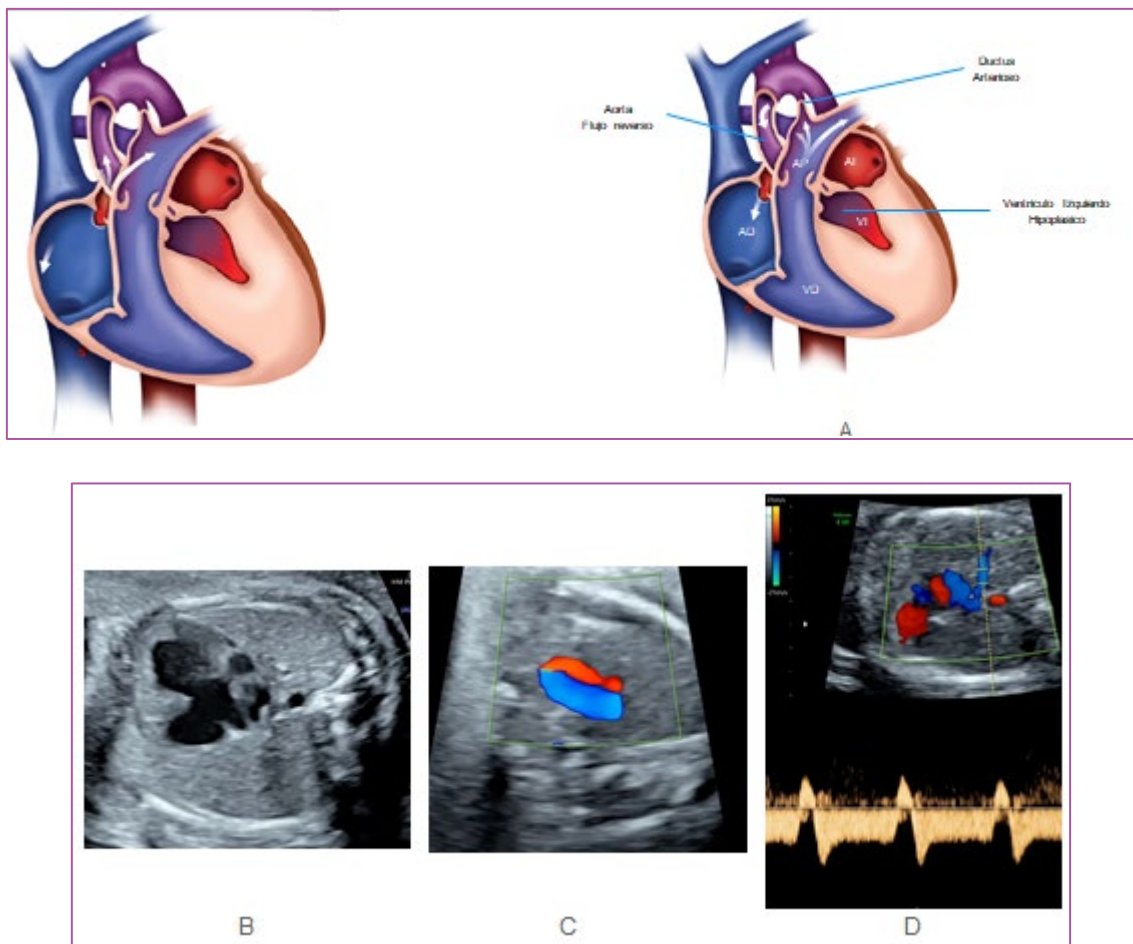


FIGURA 26. SINDROME DE HIPOPLASIA VENTRICULAR IZQUIERDA. A: ESQUEMA; B: IMAGEN DE CUATRO CÁMARAS; C: TRES VASOS DOPPLER COLOR; D: DOPPLER ESPECTRAL DE VENAS PUMONARES

Es infrecuente, con una incidencia de alrededor de 0,15-0,25 por cada 1.000 recién nacidos vivos. Representa el 2-4 % del total de las cardiopatías congénitas.<sup>(116)</sup>

**Alteraciones genéticas:** asociaciones genéticas y cromosómicas en más de un 15 % de los casos, incluyendo monosomía X (síndrome de Turner), trisomías 13 y 18, deleción 11q (síndrome de Jacobsen), síndrome de Holt-Oram y síndrome de Rubinstein-Taybi.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** alta incidencia y asociación a anomalías cardíacas estructurales, haciendo parte de varias cardiopatías complejas, una más frecuente asociación a anomalías conotruncales y del arco aórtico.

**Malformaciones extra-cardíacas:** gastrointestinales, urinarias y vertebrales en un 15-20 % de los casos.

**Diagnóstico:** en cuatro cámaras, ausencia de VI, con flujo univentricular al Doppler color (FIGURA 26). En tractos de salida hay escaso o nulo desarrollo del corazón izquierdo y de la arteria aorta (FIGURA 26). En el plano de los tres vasos y tráquea, se observa una arteria aorta de menor tamaño con flujo retrógrado, una arteria de gran tamaño con flujo anterógrado (FIGURA 26). Venas pulmonares con flujo reverso en contracción auricular en casos con foramen oval restrictivo (FIGURA 26). El arco aórtico está hipoplásico y con flujo retrógrado en estadios avanzados.

**Cirugía y manejo:** operación de Norwood, seguido de operación de Glenn y Fontan.

**Pronóstico:** dependerá si es aislado o asociado a anomalías cromosómicas/genéticas y/o anomalías intra- y extracardíacas asociadas. En casos que llegan a cirugía la sobrevida es de 50 a 90 %.

**Riesgo de recurrencia:** el riesgo de recurrencia en futuros embarazos es del 2-4 %, y de hasta 25 % cuando existen más de dos niños afectados en una misma familia.

## Estenosis aórtica crítica

La estenosis aórtica (EA) es una lesión con un rango de afectación y espectro clínico variable de acuerdo al grado de estenosis. Este puede ir desde una válvula aórtica bicúspide con función ventricular normal hasta una estenosis severa con disfunción del ventrículo izquierdo y con evolución a síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH).<sup>(117)</sup> La incidencia es de 1 de cada 7.000 recién nacidos. 3 % de las cardiopatías congénitas.<sup>(117)</sup>

**Alteraciones genéticas:** diferentes formas de herencia autosómica dominante y recesiva, como la asociación a monosomía X y el síndrome de Jacobsen

**Malformaciones cardíacas asociadas:** coartación de aorta.

**Malformaciones extra-cardíacas:** baja, malformaciones del sistema nervioso central.

**Diagnóstico:** las manifestaciones clínicas y ecográficas dependen del grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En casos leves el plano de cuatro cámaras es normal y a nivel del istmo aórtico el flujo es anterógrado. El diagnóstico suele realizarse por la presencia de *aliasing* mediante Doppler color, el Doppler pulsado se observa velocidad sistólica de más de 120 cm/s.

La EA moderada se observa en el corte de cuatro cámaras, el VI puede presentar un aumento de tamaño, una función ventricular conservada y difiere en el grado de obstrucción y en la velocidad del flujo transvalvular, el cual es mayor que en la EA leve. La válvula aórtica está ecogénica y engrosada (FIGURA 27). Aorta dilatada a nivel postvalvular. En tres vasos es posible observar la dilatación de aorta post-estenosis, y con Doppler color

se observa *aliasing* (FIGURA 28). El flujo a nivel del istmo aórtico sigue siendo anterógrado.

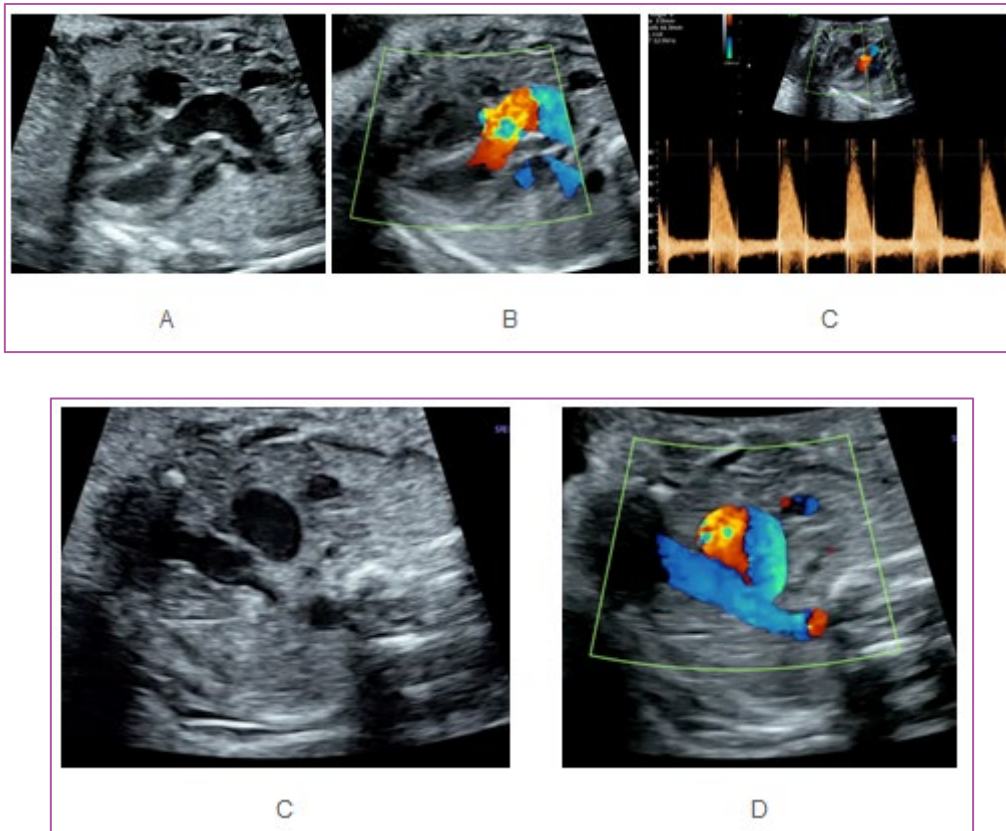
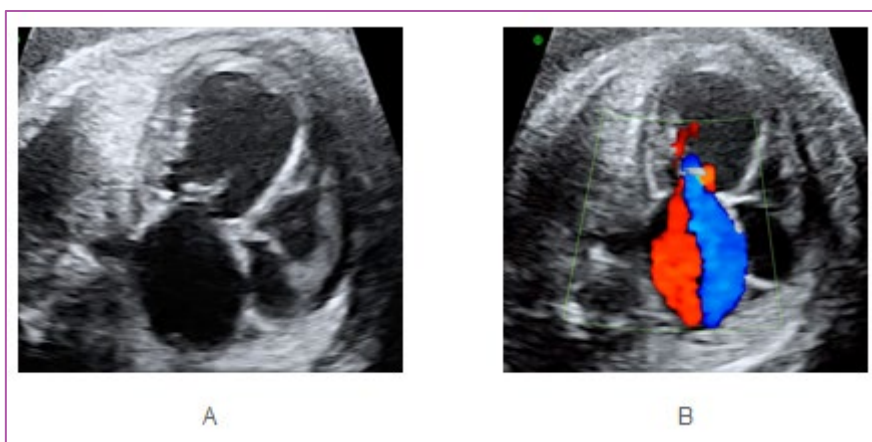


FIGURA 27. ESTENOSIS AÓRTICA. TRACTO DE SALIDA IZQUIERDO. A: MODO B; B: DOPPLER COLOR; C: DOPPLER ESPECTRAL, TRES VASOS; D: MODO B; E, DOPPLER COLOR



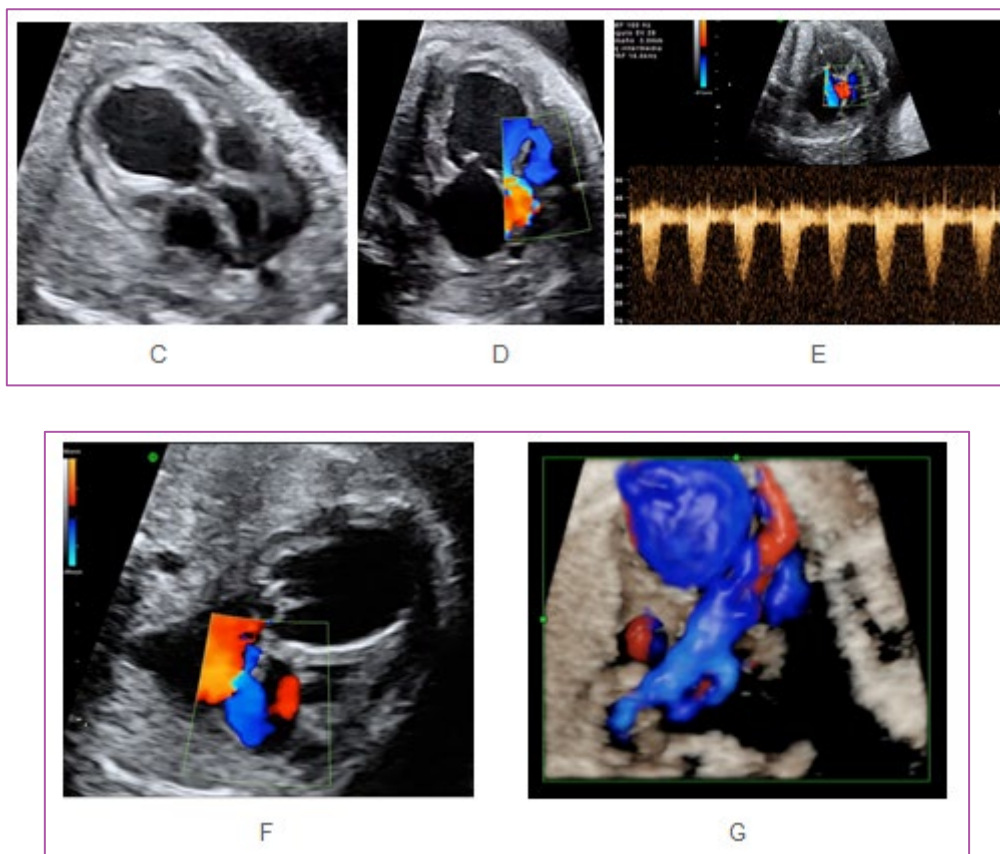


FIGURA 28. ESTENOSIS AORTICA CRITICA, CUATRO CAMARAS. A: MODO B; B: DOPPLER COLOR CON INSUFICIENCIA MITRAL, TRACTO DE SALIDA IZQUIERDO; C: MODO B; D: DOPPLER COLOR; E: DOPPLER ESPECTRAL; F: FORAMEN OVALE DOPPLER COLOR, FLUJO REVERSO; G: TRES VASOS, DOPPLER COLOR

La EA severa/crítica suele evolucionar intraútero a un SVIH.<sup>(118-120)</sup> El corte de cuatro cámaras está alterado. La obstrucción progresiva del ventrículo izquierdo llevará a la una isquemia miocárdica llevando a la dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo con hiperecogenicidad de la superficie endocárdica o fibroelastosis endocárdica<sup>(121)</sup> (FIGURA 28). Es frecuente la insuficiencia mitral secundaria (FIGURA 28), con dilatación de la aurícula izquierda y de cardiomegalia (FIGURA 28). El aumento de volumen y presión en la aurícula izquierda puede invertir el *shunt* interauricular (FIGURA 28).



A nivel del tracto de salida, se observa una zona ecogénica y engrosada a nivel valvular (FIGURA 28). Disminución del flujo aórtico que en casos severos puede estar ausente.

A nivel del corte de tres vasos-tráquea habrá desproporción con aumento de la arteria pulmonar (FIGURA 28). En casos severos el flujo aórtico puede ser retrógrado.

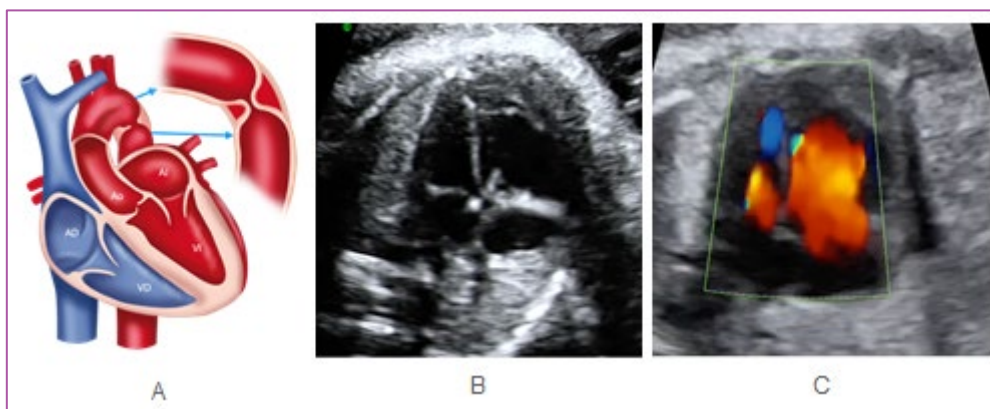
**Cirugía y manejo:** en casos leves y moderados control evolutivo, y cirugía con balón. En casos severos, valvuloplastía percutánea fetal.

**Pronóstico:** casos severos mortalidad alta. Pacientes con valvuloplastía.

### Coartación de aorta

La coartación de la aorta es una cardiopatía congénita caracterizada por un estrechamiento de la luz de la arteria aorta que ocasiona una obstrucción al flujo sanguíneo y va acompañada de hipoplasia del arco aórtico en grado variable (FIGURA 29).<sup>(122)</sup>

Tiene una incidencia de 1/1.600, y representa entre el 6-8 % de las cardiopatías severas al momento del nacimiento.<sup>(123)</sup>



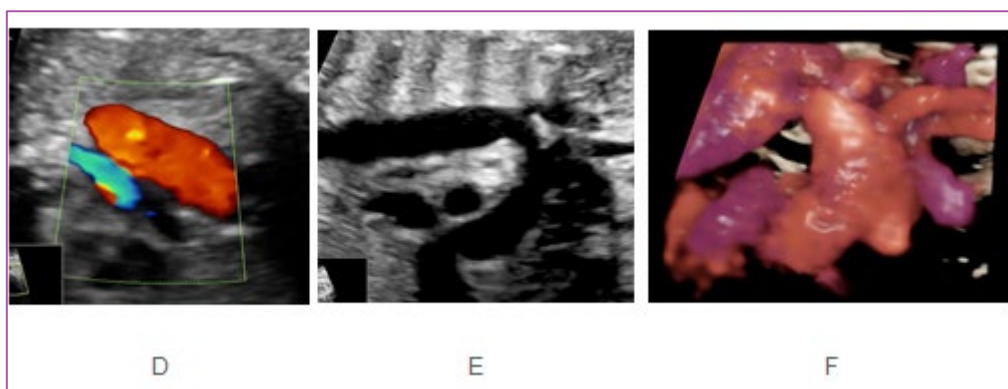


FIGURA 29. COARTACIÓN DE ARTERIA AORTA. A: ESQUEMA, IMAGEN DE CUATRO CÁMARAS; B: MODO B; C: DOPPLER COLOR; D: TRES VASOS DOPPLER COLOR FLUJO REVERSO EN AORTA, ARCO AORTICO; E: MODO B; F: RECONSTRUCCIÓN 3D DOPPLER COLOR

**Alteraciones genéticas:** 15-30 % de los casos puede identificarse una anomalía genética (monosomía X, trisomía 21, 18, y microdelección 22q11).

**Malformaciones cardíacas asociadas:** 50 % de los casos, más frecuentes, la válvula aórtica bicúspide y defectos del septo interventricular perimembranosa, o muscular. Menos frecuente, estenosis aórtica y estenosis mitral, síndrome de Shone.

**Malformaciones extra-cardíacas:** 30 % principalmente genitourinarias, del sistema nervioso central y sistema esquelético.

**Diagnóstico:** asimetría de cavidades cardíacas y grandes vasos (dominancia derecha), es un signo guía para la sospecha de coartación en el feto (FIGURA 29).<sup>(123)</sup> La desproporción objetivarse utilizando Z-scores.<sup>(124-126)</sup> La sensibilidad global de la asimetría ventricular (FIGURA 29) es de 62-78 % y especificidad en 57-62 %.<sup>(127-129)</sup> La asimetría de los grandes vasos (FIGURA 29) tiene mejor sensibilidad 85-88 % y especificidad 62-76 %, que la asimetría ventricular.<sup>(122, 129, 130, 16, 19)</sup> Los puntos de corte más usados son 1,6 a nivel valvular,<sup>(129)</sup> 1,6 en la ratio entre el tronco de la arteria pulmonar/aorta ascendente medido en el corte de tres vasos-tráquea y 1,4 en la ratio ductus arterioso-istmo aórtico.<sup>(122, 131, 132, 15,16, 20)</sup>

La valoración del arco aórtico (FIGURA 29) y en el corte de tres vasos-tráquea (FIGURA 29) es necesaria para la evaluación de los fetos con sospecha de coartación de la aorta.

La hipoplasia del arco transversal y del istmo aórtico, así como la valoración morfológica del arco aórtico son los parámetros diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico prenatal de coartación de la aorta.<sup>(129, 131, 133, 2, 9,15)</sup> Así, la presencia de un arco aórtico hipoplásico y/o un istmo aórtico con un Z-score < -2 presenta una sensibilidad de alrededor de 90 % con especificidad de 87 % para la detección prenatal de coartación de la aorta.<sup>(129, 133, 134)</sup>

La evaluación del arco aórtico mediante Doppler color delimita el lumen del arco y permite identificar zonas de estrechamiento.<sup>(129,133)</sup> También puede observarse flujo reverso en el arco aórtico, y observable también en el corte de tres vasos-tráquea, con alta especificidad (85-100 %), pero baja sensibilidad (2-14 %) en el diagnóstico de coartación.

Existen varios modelos multiparamétricos que han intentado mejorar la sensibilidad diagnóstica de coartación de la aorta en vida prenatal.<sup>(132-138)</sup> Estos modelos multiparamétricos tienen sensibilidades de hasta 96 %.

**Cirugía y manejo:** ductus dependiente, interrupción en centro que cuenta con prostaglandinas y cardiólogo intervencionista. Casos leves, observación, casos severos, cirugía en primera semana de vida, consiste en resección del segmento de la coartación realizando una anastomosis término-terminal o término-lateral.

**Pronóstico:** cuando es aislada, es de buen pronóstico con supervivencia a los 10 y 50 años de la cirugía, entre el 91-95 % y el 81 %, respectivamente.



## Transposición de grandes arterias

La transposición de las grandes arterias (TGA) corresponde a la emergencia de la aorta desde el ventrículo morfológicamente derecho y de la arteria pulmonar del ventrículo morfológicamente izquierdo, en un escenario de conexiones auriculoventriculares concordantes (FIGURA 30).

La TGA tiene una incidencia de 1 de cada 3000-5000 RN vivos, y corresponde al 5 a 7 % de los RN con CC. (139, 140)

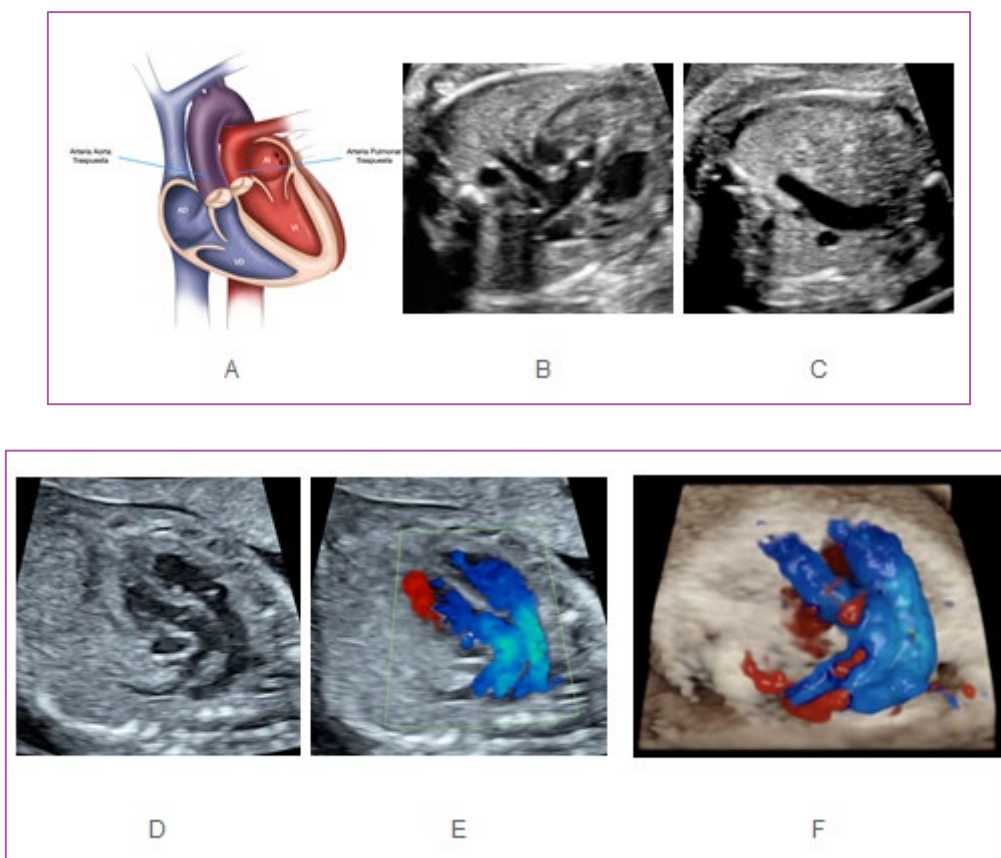


FIGURA 30. TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS. A: ESQUEMA; B: TRACTOS DE SALIDA IZQUIERDO; C: IMAGEN DE TRES VASOS, FALTA UN VASO; TRACTOS DE SALIDA VASOS EN PARALELO; D: MODO B; E: DOPPLER COLOR; F: RECONSTRUCCION 3D DOPPLER COLOR

**Alteraciones genéticas:** infrecuentes.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** ausencia de ductus arterioso en 50 % de los casos. También interrupción de arco aórtico y arco aórtico derecho.

**Malformaciones extra-cardíacas:** infrecuentes.

**Diagnóstico:** cuatro cámaras habitualmente normal. Cinco cámaras y tracto de salida izquierdo, vaso que emerge del ventrículo izquierdo no va a la derecha y se ramifica a corta distancia de su válvula (FIGURA 30). Tracto de salida derecho y tres vasos: vaso que emerge del ventrículo anterior (ventrículo derecho) de curso recto sin ramificación (FIGURA 30). Visión de tres vasos-tráquea: dos vasos en vez de tres (arco aórtico y vena cava superior derecha) (FIGURA 30).

**Cirugía y manejo:** ductus dependiente, interrupción en centro que cuenta con prostaglandinas y cardiólogo intervencionista. Cirugía de Switch, mover a posición normal aorta y pulmonar, en primera semana de vida.

**Pronóstico:** más de 90 % de supervivencia largo plazo. El diagnóstico prenatal de TGA reduce la mortalidad global en 13 %, comparado con los casos sin diagnóstico prenatal.

## Otras malformaciones frecuentes

Este grupo de malformaciones, que no son ductus dependientes, algunas requieren cirugía (NO urgente), y representan más del 50 % de las malformaciones cardíacas.

## Comunicación interauricular

Los defectos del tabique interauricular corresponde a una falla del cierre del septum inter-auricular. En el feto pueden ser difíciles de diferenciar de la comunicación creada por el foramen oval. Se ubican en diferentes segmentos del septum, pueden ser únicas o múltiples (septum interauricular fenestrado) (FIGURA 31).<sup>(141)</sup> No tienen repercusión hemodinámica durante la vida fetal. Son asintomáticos en los primeros años de vida post-natal. Se pueden asociar a otras malformaciones.

El diagnóstico en la vida fetal es infrecuente. Se encuentra en 5 a 10 de cada 1.000 recién nacidos, con una mayor frecuencia en mujeres.

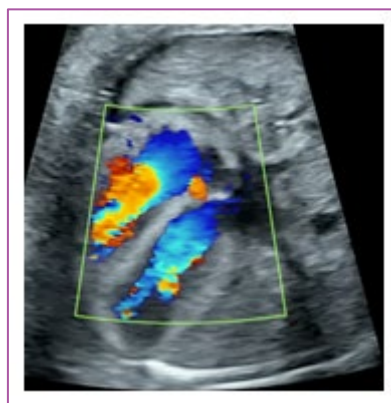
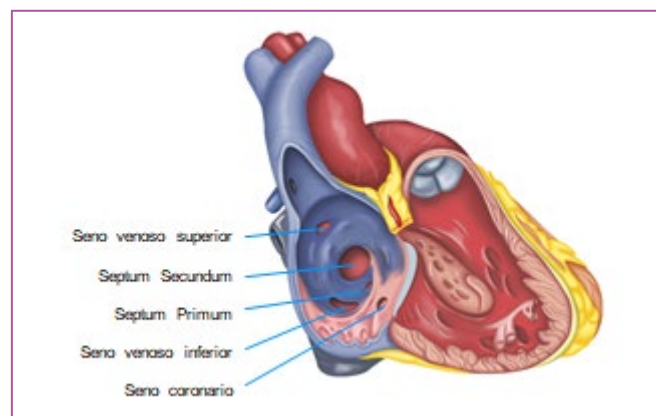




FIGURA 31. COMUNICACIÓN INTERAURICULAR. A: CLASIFICACIÓN; B: CIA SEPTUM SECUNDUM, CON FLUJO RETROGRADO; C: CIA SEPTUM PRIMUM

**Alteraciones genéticas:** anomalías cromosómicas en 5 a 15 %, en especial CIA septum primum. Se encuentra asociado hasta en 25 % de los casos a síndromes como Holt-Oram, Ellis van Creveld, Noonan.

**Malformaciones cardíacas y extra-cardíacas asociadas:** baja incidencia excepto CIA septum primum.

**Diagnóstico:** defecto del septum inter-auricular en modo B y Doppler color en diferentes proyecciones ecográficas. En la vida intrauterina las CIA septum primum son las más frecuentes, las septum no son diagnosticadas (FIGURA 31).

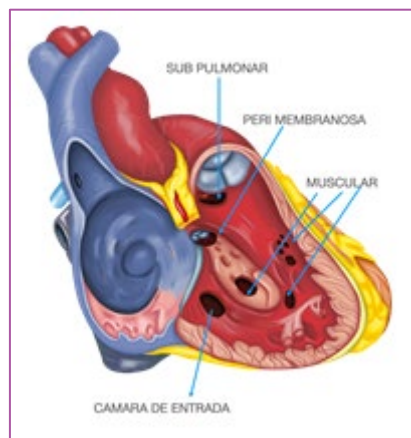
**Cirugía y manejo:** después del nacimiento la mayoría de los niños son asintomáticos. El tratamiento consiste en el cierre de la comunicación, se realiza en forma electiva en los casos asintomáticos, entre los 4-5 años de edad.<sup>(142)</sup>

**Pronóstico:** los defectos septales auriculares no tienen impacto en la vida prenatal. La tasa de mortalidad quirúrgica es menos del 1 %. Buen pronóstico en ausencia de enfermedades cromosómicas o síndromes.

## Comunicación interventricular

El defecto septal ventricular (DSV) o comunicación interventricular (CIV) es una malformación congénita en el desarrollo del septum interventricular que crea una comunicación entre los dos ventrículos. El tamaño puede variar desde defectos pequeños hasta defectos grandes, a veces involucrando más de un tercio del septum (**FIGURA 32**). Los defectos pueden ser aislados o múltiples y usualmente se asocian a otras malformaciones cardíacas.<sup>(143, 144)</sup> Los DSV se asocian con otras cardiopatías como tetralogía de Fallot con atresia, estenosis pulmonar, transposición de las grandes arterias, atresia tricúspide y mitral, doble tracto de salida del ventrículo derecho y heterotaxia.

Es defecto cardíaco más común, representando el 3 % de todos los defectos cardiacos estructurales. Ocurre en un 50 % de todos los niños con cardiopatía congénita y se presenta aislada en alrededor de un 20 %.



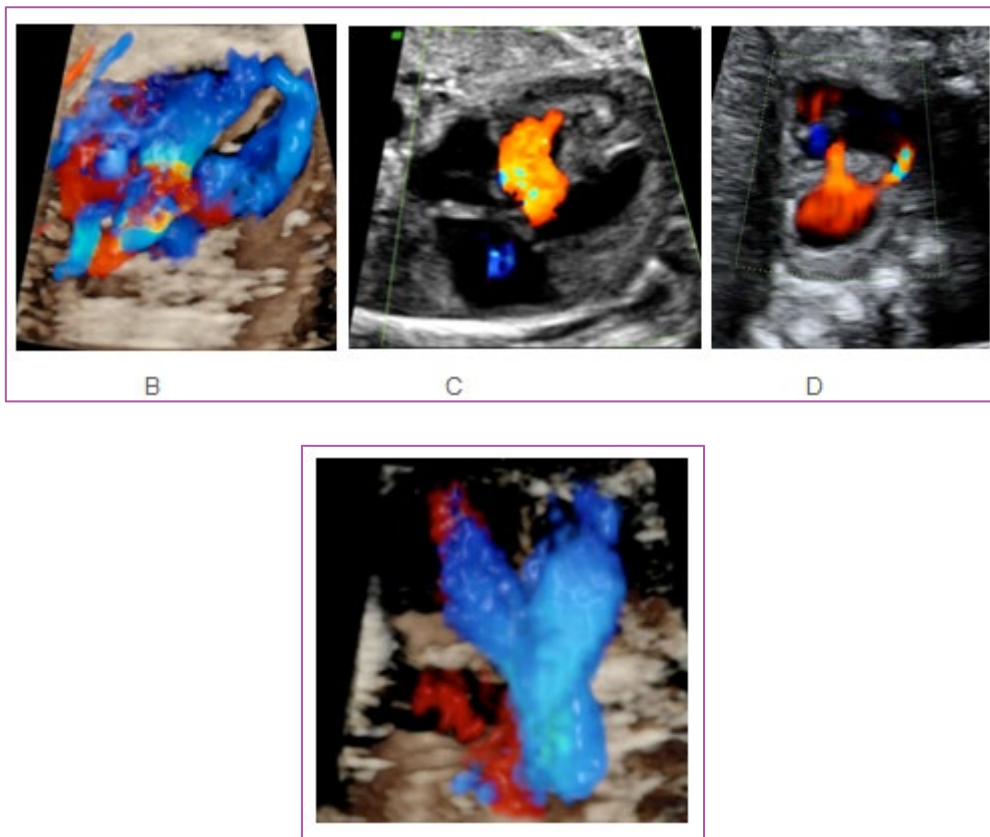


FIGURA 32. COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR. A: CLASIFICACION; B: CIV MUSCULAR DE LA PUNTA, VISUALIZADA EN 3D; C: CIV PERIMEMBRANOSA; D: CIV DOBLE EN EJE CORTO; E: CIV PERIMEMBRANOSA EN TETRALOGÍA DE FALLOT

**Alteraciones genéticas:** anomalías cromosómicas (trisomía 21,18,13...), microdeleciones (22q11...), síndromes monogénicos y poligénicos entre otros, en especial en defectos de tipo perimembranoso e infundibulares. Muy baja asociación en caso de defectos musculares y/o apicales.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** alta incidencia y asociación a anomalías cardíacas estructurales, haciendo parte de varias cardiopatías complejas, más frecuente asociación a anomalías conotruncales y de arco aórtico.

**Malformaciones extra-cardíacas:** < 5 % de asociación a anomalías extracardíacas si defecto aislado. Aumento significativo a anomalías extracardíacas si asociación genética.

**Diagnóstico:** defecto del septum interventricular en modo B y Doppler color en diferentes proyecciones ecográficas (FIGURA 32). De acuerdo a su ubicación pueden clasificarse como musculares, perimembranasas e infundibulares.

**Cirugía y manejo:** defectos grandes con riesgo de hiperflujo pulmonar, defectos de entrada e infundibulares requieren corrección quirúrgica.<sup>(145)</sup>

**Pronóstico:** dependerá si aislado o asociado a anomalías cromosómicas/genéticas y/o anomalías intra y extra cardíacas asociadas. En casos aislados se ha reportado muy buen pronóstico, con altas tasas de cierre espontáneo en defectos < 3 mm (alrededor 35-50 %).

### Canal atrioventricular

El canal atrioventricular (AV) o defecto atrioventricular consiste en un grado variable de alteración, en la fusión de los cojinetes sub-endocárdicos<sup>(146)</sup> y que se expresa como fusión parcial de las válvulas auriculoventriculares asociada a comunicación interauricular (CIA) del septum primum, en las formas incompletas (FIGURA 33). Hasta una fusión completa de las válvulas AV con comunicación interventricular (CIV) perimembranosa de extensión variable en las formas completas (FIGURA 33).

La incidencia del canal AV es de 0,19 por 1.000 nacidos vivos, aproximadamente 1 en 5.000 RN vivos.



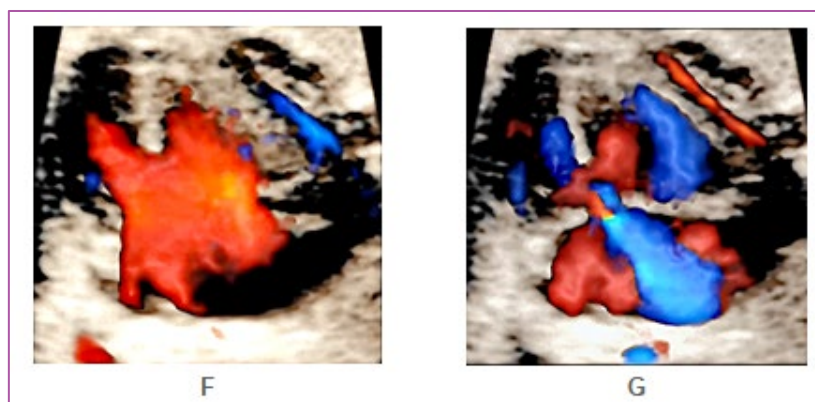
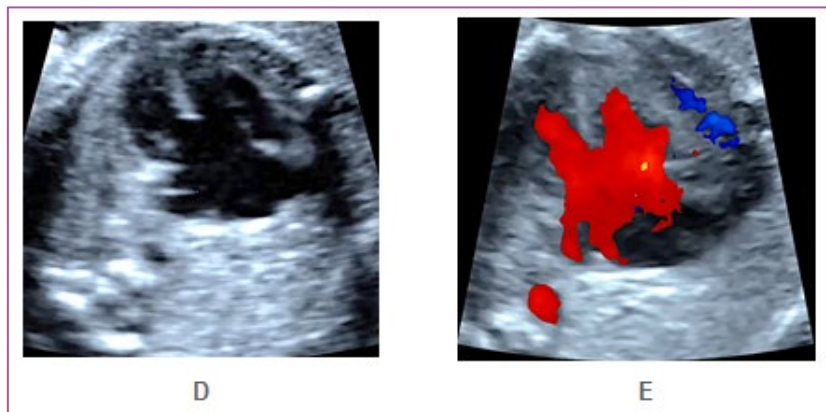
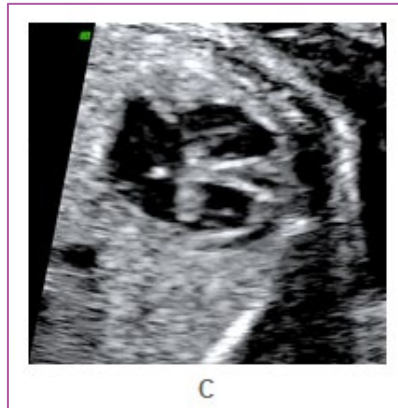
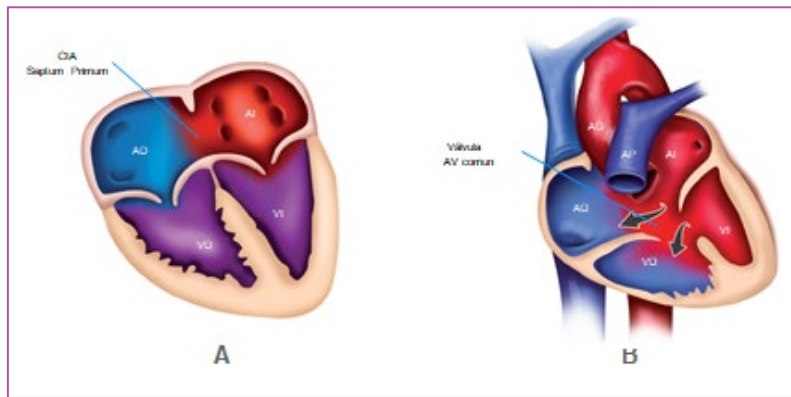


FIGURA 33. CANAL AURICULOVENTRICULAR. A: INCOMPLETO; B: COMPLETO; C: INCOMPLETO MODO B, CANAL ATRIOVENTRICULAR COMPLETO; D: MODO B; E: DOPPLER COLOR; F: RECONSTRUCCIÓN 3D DOPPLER COLOR; G: INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA ATRIOVENTRICULAR ÚNICA



**Alteraciones genéticas:** trisomía 21,<sup>(146, 147, 18, 13)</sup> síndrome de Holt-Oram, síndrome de DiGeorge, síndrome de Ellis-van Creveld, Smith-Lemli-Opitz, CHARGE.

**Malformaciones cardíacas asociadas:** bloqueo auriculoventricular, miocardiopatías, comunicación interauricular, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, doble salida del ventrículo derecho, heterotaxia, coartación de la aorta, comunicaciones interventriculares múltiples.

**Malformaciones extra-cardíacas:** síndromes cardioesplénicos 25-50 %. Otros síndromes y displasias esqueléticas.

**Diagnóstico:** comunicación interauricular tipo ostium primum, comunicación interventricular de la cámara de entrada, defectos en las válvulas auriculoventriculares (FIGURA 33),<sup>(148)</sup> tracto de salida del ventrículo izquierdo elongado.

**Cirugía:** correctiva, defecto del septum auriculoventricular completo (DSAVC) 3-6 meses de vida. Parcial 2-6 años de edad.<sup>(149)</sup>

**Pronóstico:** mortalidad quirúrgica 3-10 %. Defectos residuales posquirúrgicos inmediatos y posteriores frecuentes.

## Conclusiones

Desde el punto de vista clínico las preguntas más importantes son: ¿cuál es el pronóstico de la lesión? y ¿requiere un tratamiento neonatal inmediato? La respuesta a estas preguntas depende de si el corazón está normalmente desarrollado y si no es así, ¿cuán comprometido está el flujo pulmonar o sistémico? Por este motivo, en el examen del corazón fetal la visión detallada de las cuatro cámaras es necesaria, pero la visualización

de los grandes vasos es imprescindible en la evaluación antenatal del corazón fetal.

Por otra parte, la evaluación de la translucencia nucal entre las 11 y 14 semanas ha demostrado ser capaz de identificar hasta un 36 % de las cardiopatías mayores.<sup>(52-56)</sup> La asociación de la velocimetría Doppler del ductus venoso e insuficiencia tricuspídea, ha permitido, en recientes comunicaciones, mejorar esta sensibilidad hasta un 55 %.<sup>(52, 57)</sup> Varios estudios han demostrado que es posible hacer, en población general, tamizaje de cardiopatías en el examen de 11 a 14 semanas utilizando el mismo esquema del segundo trimestre con la visualización de cuatro cámaras y tractos de salida, la mayoría de ellos con sensibilidades por sobre un 50 %.<sup>(52, 58)</sup>

En un futuro inmediato, que ya está aquí, el diagnóstico de CC univentriculares se trasladará al primer trimestre,<sup>(52)</sup> con alta resolución o mediante el análisis remoto por un especialista altamente entrenado en ecocardiografía fetal, *off line*, del volumen de información capturado por un médico obstetra ginecólogo general. El análisis de este volumen de información está disponible en un número creciente de máquinas de ultrasonido de tres dimensiones y permite en más de un 97 % de los casos examinados la visualización adecuada de todas las estructuras del corazón fetal.<sup>(23, 38, 58)</sup> Finalmente, otras técnicas de imagen, así como las de biología molecular posibilitarán diagnósticos más precoces y precisos que permitirán tratar en mejor forma a los pacientes no nacidos, portadores de cardiopatías congénitas.

## Bibliografía

- (1) LIU Y, CHEN S, ZÜHLKE L, BLACK GC, CHOY MK, LI N, KEAVNEY BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48:455-463. <<https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>>
- (2) CARVALHO JS, ALLAN LD, CHAOUI R, COPEL JA, DEVORE GR, HECHER K, LEE W, MUNOZ H, PALADINI D, TUTSCHEK B, YAGEL S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):348-359. <<https://doi.org/10.1002/uog.12403>>
- (3) ISUOG Guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):107-113. <<https://doi.org/10.1002/uog.2677>>
- (4) YOUNG ID, CLARKE M. Lethal malformations and perinatal mortality: a ten years review with comparison of ethnic difference. *BMJ.* 1987;295(6590):89-91. <<https://doi.org/10.1136/bmj.295.6590.89>>
- (5) FERENCZ C, NEILL CA, BAUGHMAN JA, RUBIN JD, BRENNER JI, PERRY LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiological study. *J Pediatr.* 1989;114(1):79-86. <[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80605-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80605-5)>
- (6) GEMBRUCH U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 1997;17(13):1283-1298. <[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0223\(199712\)17:13%3C1283::aid-pd296%3E3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0223(199712)17:13%3C1283::aid-pd296%3E3.0.co;2-t)>
- (7) GILLUM RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J.* 1994;127(4 Pt 1):919-927. <[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90562-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90562-2)>
- (8) BULL C. Current and potential impact on fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet.* 1999;354(9186):1242-1247. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01167-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01167-8)>
- (9) GONZÁLEZ R, CARSTENS M, GÓMEZ R, ET AL. Anomalías congénitas en población general de bajo riesgo: screening con ultrasonido prenatal en un sistema público de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1999;64(4):247-255.
- (10) MOONS P, SLUYSMANS T, DE WOLF D, MASSIN M, SUYS B, BENATAR A, GEWILLIG M. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):472-477. <<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x>>

- (11) HOLLAND BJ, MYERS JA, WOODS CR JR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):631-638. <<https://doi.org/10.1002/uog.14882>>
- (12) KIPPS AK, FEUILLE C, AZAKIE A, HOFFMAN JI, TABBUTT S, BROOK MM, MOON-GRADY AJ. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol.* 2011;108:421-427. <<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.065>>
- (13) FRANKLIN O, BURCH M, MANNING N, SLEEMAN K, GOULD S, ARCHER N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002;87(1):67-69. <<https://doi.org/10.1136/heart.87.1.67>>
- (14) TWORETZKY W, McELHINNEY DB, REDDY VM, BROOK MM, HANLEY FL, SILVERMAN NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1269-1273. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1269>>
- (15) VAN VELZEN CL, CLUR SA, RIJLAARSDAM ME, BAX CJ, PAJKRT E, HEYMANS MW, BEKKER MN, HRUDA J, DE GROOT CJ, BLOM NA, HAAK MC. Prenatal detection of congenital heart disease - results of a national screening programme. *BJOG.* 2016;123(3):400-407. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13274>>
- (16) BLYTH M, HOWE D, GNANAPRAGASAM J, WELLESLEY D. The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. *BJOG.* 2008;115(9):1096-1100. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01793.x>>
- (17) PEYVANDI S, DE SANTIAGO V, CHAKKARAPANI E, CHAU V, CAMPBELL A, POSKITT KJ, XU D, BARKOVICH AJ, MILLER S, McQUILLEN P. Association of Prenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease With Postnatal Brain Development and the Risk of Brain Injury. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):e154450. <[doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4450](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4450)>
- (18) KHOSHNOOD B, LELONG N, HOUYEL L, BONNET D, BALLON M, JOUANNIC JM, GOFFINET F. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects: a prospective, population-based cohort study in France (EPICARD Study). *BMJ.* 2017;7(11):e018285. <[doi:10.1136/bmjopen-2017-018285](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018285)>
- (19) DOLK H, LOANE M, GARNE E; EUROPEAN SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES (EUROCAT) WORKING GROUP. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841-849. <<https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.958405>>

- (20) QUARTERMAIN MD, PASQUALI SK, HILL KD, ET AL. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(2):e378-e385. <<https://doi.org/10.1542/peds.2014-3783>>
- (21) SHARLAND GK, ALLAN LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(3):220-225. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14503.x>>
- (22) TEGNANDER E, EIK-NES SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(1):8-14. <[doi:10.1002/uog.2804](https://doi.org/10.1002/uog.2804)>
- (23) DEVORE GR, FALKENSAMMER P, SKLANSKY MS, PLATT LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:380-387. <<https://doi.org/10.1002/uog.217>>
- (24) VAN NISSELROOIJ AEL, TEUNISSEN AKK, CLUR SA, ROZENDAAL L, PAJKRT E, LINSKENS I, RAMMELOO L, VAN LITH JMM, BLOM NA, HAAK MC. Why are congenital heart defects being missed? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):747-757. <<https://doi.org/10.1002/uog.20358>>
- (25) CARVALHO JS, MAVRIDES E, SHINEBOURNE EA, CAMPBELL S, THILAGANATHAN B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart*. 2002;88(4):387-391. <<https://doi.org/10.1136/heart.88.4.387>>
- (26) VAN VELZEN CL, CLUR SA, RIJLAARSDAM ME, BAX CJ, PAJKRT E, HEYMANS MW, BEKKER MN, HRUDA J, DE GROOT CJ, BLOM NA, HAAK MC. Prenatal detection of congenital heart disease - results of a national screening programme. *BJOG*. 2016;123(3):400-407. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13274>>
- (27) CUNEO BF, OLSON CA, HAXEL C, HOWLEY L, GAGNON A, BENSON DW, KAIZER AM, THOMAS JF. Risk Stratification of Fetal Cardiac Anomalies in an Underserved Population Using Telecardiology. *Obstet Gynecol*. 2019;134(5):1096-1103. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003502>>
- (28) HAUTALA J, GISSLER M, RITVANEN A, ET AL. The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):864-873. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15589>>
- (29) HUTCHINSON D, MCBRIEN A, HOWLEY L, YAMAMOTO Y, SEKAR P, MOTAN T, JAIN V, SAVARD W, HORNBERGER LK. First-Trimester Fetal Echocardiography: Identification of Cardiac

Structures for Screening from 6 to 13 Weeks' Gestational Age. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(8):763-772. <<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.017>>

- (30) GIJTENBEEK M, SHIRZADA M, TEN HARKEL A, DICK OEPKES, HAAK M. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(6):902. <[doi:10.3390/jcm8060902](https://doi.org/10.3390/jcm8060902)>
- (31) GIORGIONE V, PARAZZINI F, FESSLOVA V, CIPRIANI S, CANDIANI M, INVERSETTI A, SIGISMONDI C, TIBERIO F, CAVORETTO P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):33-42. <[doi:10.1002/uog.18932](https://doi.org/10.1002/uog.18932)>
- (32) DEL BIANCO A, RUSSO S, LACERENZA N, RINALDI M, RINALDI G, NAPPI L, GRECO P. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med.* 2006;34(4):309-312. <<https://doi.org/10.1515/jpm.2006.059>>
- (33) GIJTENBEE M, SHIRZADA MR, TEN HARKEL ADJ, OEPKES D, HAAK MC. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(6):902. <<https://doi.org/10.3390/jcm8060902>>
- (34) GIORGIONE V, PARAZZINI F, FESSLOVA V, ET AL. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):33-42. <<https://doi.org/10.1002/uog.18932>>
- (35) GARNE E, STOLL C, CLEMENTI M, THE EUROSCAN GROUP. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):386-391. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00385.x>>
- (36) ABU HARB M, HEY E, WREN C. Death in infancy from unrecognized congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1994;71:3-7. <<https://doi.org/10.1136/adc.71.1.3>>
- (37) PEROLO A, PRANDSTRALLER D, GHI T, GARGIULO G, LEONE O, BOVICELLI L, PILU G. Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):615-618. <<https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00586.x>>
- (38) VIÑALS F, POBLETE P, GIULIANO A. Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):388-394. <<https://doi.org/10.1002/uog.883>>
- (39) LEE W, ALLAN L, CARVALHO JS, CHAQUI R, COPEL J, DEVORE G, HECHER K, MUÑOZ H, NELSON T, PALADINI D, YAGEL S, ISUOG FETAL ECHOCARDIOGRAPHY TASK FORCE. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):239-242. <<https://doi.org/10.1002/uog.6115>>

- (40) DONOFRIO MT, MOON-GRADY AJ, HORNBERGER LK, COPEL JA, SKLANSKY MS, ABUHAMAD A, CUNEO BF, HUHTA JC, JONAS RA, KRISHNAN A, LACEY S, LEE W, MICHELFELDER EC SR, REMPEL GR, SILVERMAN NH, SPRAY TL, STRASBURGER JF, TWORETZKY W, RYCHIK J, AMERICAN HEART ASSOCIATION ADULTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE JOINT COMMITTEE OF THE COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE YOUNG AND COUNCIL ON CLINICAL CARDIOLOGY, COUNCIL ON CARDIOVASCULAR SURGERY AND ANESTHESIA, AND COUNCIL ON CARDIOVASCULAR AND STROKE NURSING. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–2242. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d>>
- (41) AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2020;39(1):E5-E16. <<https://doi.org/10.1002/jum.15188>>
- (42) COPEL JA, PILY G, GREEN J, HOBBS JC, KLEINMAN CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease. The importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(3):648-655. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80022-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80022-4)>
- (43) VIÑALS F, HEREDIA F, GIULIANO A. The role of three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(4):358-367. <<https://doi.org/10.1002/uog.882>>
- (44) YAGEL S, COHEN SM, ACHIRON R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):367-369. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x>>
- (45) YOO SJ, LEE YH, KIM ES, RYU HM, KIM MY, CHOI HK, CHO KS, KIM A. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9(3):173–182. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.09030173.x>>
- (46) GARDINER HM, BELMAR C, TULZER G, BARLOW A, PASQUINI L, CARVALHO JS, DAUBENEY PE, RIGBY ML, GORDON F, KULINSKAYA E, FRANKLIN RC. Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1299–1308. <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.073>>
- (47) EWIGMAN BG, CRANE JP, FRIGOLLETO FD, ET AL. Effect of prenatal ultrasound screening in perinatal outcome. *N Engl J Med*. 1993;329(12):821-827. <<https://doi.org/10.1056/nejm199309163291201>>



- (48) COPEL JA, PILU G, KLEINMAN CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: Association and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(5):1121-1132. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90773-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90773-8)>
- (49) VERGANI P, MARIANI S, GHIDINI A, ET AL. Screening for congenital heart disease with the 4-chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):1000-1003. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(12\)80027-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(12)80027-5)>
- (50) BROMLEY B, ESTROFF JA, SANDERS SP, ET AL. Fetal echocardiography accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1473-1481. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91622-h](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91622-h)>
- (51) MUÑOZ H, LOUREIRO O, BRUGERE S, HASBUN JH, WALTON R, HERNÁNDEZ I, OYARZÚN R, PALOMINOS A, POLANCO M, PARRA MC. Ecocardiografía fetal III: Diagnóstico de alteraciones estructurales y del ritmo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1992;57(1):16-22.
- (52) MINNELLA GP, CRUPANO FM, SYNGELAKI A, ZIDERE V, AKOLEKAR R, NICOLAIDES KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):637-644. <[doi: 10.1002/uog.21956](https://doi.org/10.1002/uog.21956)>
- (53) MATIAS A, GOMES C, FLACK N, MONTENEGRO N, NICOLAIDES KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):380-384. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12060380.x>>
- (54) MATIAS A, HUGGON I, AREIAS JC, MONTENEGRO N, NICOLAIDES KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(5):307-310. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.14050307.x>>
- (55) HYETT JA, MOSCOSO G, PAPANAGIOTU G, PERDU M, NICOLAIDES KH. Abnormalities of the great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(4):245-250. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.07040245.x>>
- (56) CARVALHO JS. Nuchal translucency, ductus venosus and congenital heart disease: an important association - a cautious analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(5):302-306. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.14050302.x>>
- (57) FAVRE R, CHERIF Y, KOHLER M, KOHLER A, HUNSINGER MC, BOUFFET N, TANGHE M, CANCELLIER M, NISAND I. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects.



- Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):239-243.  
<<https://doi.org/10.1002/uog.51>>
- (58) PERSICO N, MORATALLA J, LOMBARDI CM, ZIDERE V, ALLAN L, NICOLAIDES KH. Fetal echocardiography at 11–13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:296–301.  
<<https://doi.org/10.1002/uog.8934>>
- (59) ALLAN LD. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol.* 2000;24(5):324–330. <<https://doi.org/10.1053/sper.2000.16551>>
- (60) ANDERSON RH, BECKER AE, FREEDOM RM, ET AL. Sequential segmental analysis of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 1984;5(4):281–287.  
<<https://doi.org/10.1007/bf02424973>>
- (61) COMSTOCK CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol.* 1987;70(2):255–259.
- (62) PASCAL CJ, HUGGON I, SHARLAND GK, SIMPSON JM. An echocardiographic study of diagnostic accuracy, prediction of surgical approach, and outcome for fetuses diagnosed with discordant ventriculo-arterial connections. *Cardiol Young.* 2007;17(5):528–534. <<https://doi.org/10.1017/s1047951107000728>>
- (63) LEE W, RIGGS T, AMULA V, ET AL. Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:28–34.  
<<https://doi.org/10.1002/uog.7483>>
- (64) PASQUINI L, MELLANDER M, SEALE A, ET AL. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):628–633. <<https://doi.org/10.1002/uog.4021>>
- (65) SCHNEIDER C, MCCRINDLE BW, CARVALHO JS, HORNBERGER LK, MCCARTHY KP, DAUBENEY PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(6):599–605.  
<<https://doi.org/10.1002/uog.2597>>
- (66) TAN J, SILVERMAN NH, HOFFMAN JI, VILLEGAS M, SCHMIDT KG. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol.* 1992;70(18):1459–1467.  
<[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90300-n](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90300-n)>
- (67) SEPULVEDA A, CRISPI F. Biometría Cardíaca Fetal. En: *Ecocardiografía Fetal: del Tamizaje al Tratamiento*. Editorial AMOLCA; 2022.
- (68) DEVORE GR, SIASSI B, PLATT LD. Fetal echocardiography, IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of

- pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(8):981–988. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90395-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90395-8)>
- (69) DI SALVO G, RUSSO MG, PALADINI D, ET AL. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(9):1159–1162. <<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.011>>
- (70) MASKATIA SA, PIGNATELLI RH, AYRES NA, ALTMAN CA, SANGI-HAGHPEYKAR H, LEE W. Fetal and neonatal diastolic myocardial strain rate: normal reference ranges and reproducibility in a prospective, longitudinal cohort of pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:663–669. <<https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.02.017>>
- (71) HERNANDEZ ANDRADE E, LÓPEZ TENORIO J, FIGUEROA DIESEL H, ET AL. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):227–232. <<https://doi.org/10.1002/uog.1959>>
- (72) MOLINA FS, FARO C, SOTIRIADIS A, DAGKLIS T, NICOLAIDES KH. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):181–187. <<https://doi.org/10.1002/uog.5374>>
- (73) CRISPI F, SEPULVEDA SWATSON E, CRUZ LEMINI M, ET AL. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue Doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):96–108. <<https://doi.org/10.1159/000337329>>
- (74) KOGA T, ATHAYDE N, TRUDINGER B, NAKANO H. A new and simple Doppler method for measurement of fetal cardiac isovolumetric contraction time. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):264–267. <<https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00462.x>>
- (75) PALADINI D, LAMBERTI A, TEODORO A, ARIENZO M, TARTAGLIONE A, MARTINELLI P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):530–535. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00251.x>>
- (76) DEVORE GR, KLAS B, SATOU G, SKLANSKY M. Speckle tracking of the basal lateral and septal wall annular plane systolic excursion of the right and left ventricles of the fetal heart. *J Ultrasound Med.* 2019;38(5):1309–1318. <<https://doi.org/10.1002/jum.14811>>
- (77) DEVORE GR, KLAS B, SATOU G, SKLANSKY M. 24-segment sphericity index: a new technique to evaluate fetal cardiac diastolic shape. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):650–658. <<https://doi.org/10.1002/uog.17505>>

- (78) ESPINOZA J, GOTSCH F, KUSANOVIC JP, ET AL. Changes in fetal cardiac geometry with gestation: implications for 3- and 4-dimensional fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2007;26(4):437-443. <<https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.4.437>>
- (79) DEVORE G, SOLARI C, MUÑOZ H. Métodos de evaluación de la función cardíaca fetal. En: *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento*. Editorial AMOLCA; 2022.
- (80) DEVORE G. Speckel Tracking. En: *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento*. Editorial AMOLCA; 2022.
- (81) MUÑOZ H, SOLARI C. Insuficiencia cardíaca fetal. En: *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento*. Editorial AMOLCA; 2022.
- (82) ENRIQUEZ G, MUÑOZ H. Manejo perinatal de las cardiopatías congénitas. En: *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento*. Editorial AMOLCA; 2022.
- (83) MARSHALL AC, VAN DER VELDE ME, TWORETZKY W, ET AL. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation.* 2004;110(3):253-258. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000135471.17922.17>>
- (84) ARAUJO JÚNIOR E, TONNI G, CHUNG M, ET AL. Perinatal outcomes and intrauterine complications following fetal intervention for congenital heart disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):426-433. <<https://doi.org/10.1002/uog.15867>>
- (85) FRIEDMAN KG, SLEEPER LA, FREUD LR, ET AL. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):212-220. <<https://doi.org/10.1002/uog.17530>>
- (86) TWORETZKY W, McELHINNEY DB, REDDY VM, BROOK MM, HANLEY FL, SILVERMAN NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1269-1273. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1269>>
- (87) CHANTEPIE A, SCHLEICH JM, GOURNAY V, BLAYSAT G, MARAGNES P. Preoperative mortality in transposition of the great vessels. *Arch Pediatr.* 2000;7(1):34-39. <[https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)88914-9](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)88914-9)>
- (88) KHOSHNOOD B, DE VIGAN C, VODOVAR V, GOUJARD J, LHOMME A, BONNET D, GOFFINET F. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics.* 2005;115(1):95-101. <<https://doi.org/10.1542/peds.2004-0516>>

- (89) HOLLAND BJ, MYERS JA, WOODS CR JR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):631-638. <<https://doi.org/10.1002/uog.14882>>
- (90) VERHEIJEN PM, LISOWSKI LA, STOUTENBEEK P, HITCHCOCK JF, BENNINK GB, MEIJBOOM EJ. Lactacidosis in the neonate is minimized by prenatal detection of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):552-555. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00714.x>>
- (91) FUCHS IB, MULLER H, ABDUL-KHALIQ H, HARDER T, DUDENHAUSEN JW, HENRICH W. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):38-43. <<https://doi.org/10.1002/uog.3900>>
- (92) JAEGGI ET, SHOLLER GF, JONES OD, COOPER SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):380-385. <<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00398.x>>
- (93) RASANEN J, WOOD DC, WEINER S, LUDOMIRSKI A, HUHTA JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94(5):1068-1073. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.94.5.1068>>
- (94) LIM MK, HANRETTY K, HOUSTON AB, LILLEY S, MURTAGH EP. Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. *Arch Dis Child.* 1992;67(10 Spec No):1217-1218. <[https://doi.org/10.1136/adc.67.10\\_spec\\_no.1217](https://doi.org/10.1136/adc.67.10_spec_no.1217)>
- (95) FREUD LR, McELHINNEY DB, MARSHALL AC, ET AL. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation.* 2014;130(8):638-645. <<https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.009032>>
- (96) MAT BAH MN, SAPIAN MH, JAMIL MT, ABDULLAH N, ALIAS EY, ZAHARI N. The birth prevalence, severity, and temporal trends of congenital heart disease in the middle-income country: a population-based study. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(6):1012-1027. <<https://doi.org/10.1111/chd.12672>>
- (97) SUMAL AS, KYRIACOU H, MOSTAFA AMHAM. Tricuspid atresia: Where are we now? *J Card Surg.* 2020;35(7):1609-1617. <<https://doi.org/10.1111/jocs.14673>>
- (98) MINOCHA PK, PHOON C. Tricuspid Atresia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

- (99) BERG C, LACHMANN R, KAISER C, KOZLOWSKI P, STRESSIG R, SCHNEIDER M, ASFOUR B, HERBERG U, BREUER J, GEMBRUCH U, GEIPEL A. Prenatal diagnosis of tricuspid atresia: intrauterine course and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(2):183-190. <<https://doi.org/10.1002/uog.7499>>
- (100) HUTCHINSON D, MCBRIEN A, HOWLEY L, YAMAMOTO Y, SEKAR P, MOTAN T, JAIN V, SAVARD W, HORNBERGER LK. First-Trimester Fetal Echocardiography: Identification of Cardiac Structures for Screening from 6 to 13 Weeks' Gestational Age. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(8):763-777. <<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.017>>
- (101) FOURON JC. Anomalies of the right heart in: Yagel S, Silverman N, Gebruch U Informal Health Care USA eds. *Fetal Cardiology.* 2010: pp. 252-268.
- (102) GORLA SR, SINGH AP. Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- (103) CHIKKABYRAPPA SM, LOOMBA RS, TRETTER JT. Pulmonary Atresia With an Intact Ventricular Septum: Preoperative Physiology, Imaging, and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(3):245-255. <<https://doi.org/10.1177/1089253218756757>>
- (104) FESSLOVA V, BRANKOVIC J, LALATTA F, VILLA L, MELI V, PIAZZA L, RICCI C. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy.* 2011;2011:368067. <[doi:10.1155/2011/368067](https://doi.org/10.1155/2011/368067)>
- (105) GAO M, HE X, ZHENG J. Advances in molecular genetics for pulmonary atresia. *Cardiol Young.* 2017;27(2):207-216. <<https://doi.org/10.1017/s1047951116001487>>
- (106) GORLA SR, CHAKRABORTY A, GARG A, GUGOL RA, KARDON RE, SWAMINATHAN S. Emerging trends in the prenatal diagnosis of complex CHD and its influence on infant mortality in this cohort. *Cardiol Young.* 2019;29(3):270-276. <<https://doi.org/10.1017/s1047951118002147>>
- (107) PAULICK J, TENNSTEDT C, SCHWABE M, KÖRNER H, BOMMER C, CHAOUI R. Prenatal diagnosis of an isochromosome 5p in a fetus with increased nuchal translucency thickness and pulmonary atresia with hypoplastic right heart at 14 weeks. *Prenat Diagn.* 2004;24(5):371-374. <<https://doi.org/10.1002/pd.877>>
- (108) DAUBENEY PE, WANG D, DELANY DJ, KEETON BR, ANDERSON RH, SLAVIK Z, FLATHER M, WEBBER SA, UK AND IRELAND COLLABORATIVE STUDY OF PULMONARY ATRESIA WITH INTACT VENTRICULAR SEPTUM. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1071. <<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.044>>

- (109) HOFFMAN JI, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900. <[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7)>
- (110) FERENCZ C, RUBIN JD, LOFFREDO CA, ET AL. *Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington Infant Study.* New York: Futura Publishing Company, 1993;38.
- (111) SAHN DJ, VALDÈS CRUZ LM, ET AL. Noninvasive prediction of transvalvular pressure gradient in patients with pulmonary stenosis by quantitative two-dimensional echocardiographic Doppler studies. *Circulation.* 1983;67(4):866-871. <<https://doi.org/10.1161/01.cir.67.4.866>>
- (112) BERG C, KREMER C, GEIPEL A, ET AL. Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):137-142. <<https://doi.org/10.1002/uog.2810>>
- (113) BAKKER MK, BERGMAN JEH, KRIKOV S, AMAR E, COCCHI G, CRAGAN J, ET AL. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: An international retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(7):e028139. <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028139>>
- (114) PALATNIK A, GROBMAN WA, COHEN LS, DUNGAN JS, GOTTEINER NL. Role of the 3-Vessel and Trachea View in Antenatal Detection of Tetralogy of Fallot. *J Ultrasound Med.* 2016;35(8):1799-809. <<http://doi.wiley.com/10.7863/ultra.15.09052>>
- (115) MARTÍNEZ JM, GÓMEZ O, BENNASAR M, OLIVELLA A, CRISPI F, PUERTO B, ET AL. The 'question mark' sign as a new ultrasound marker of tetralogy of Fallot in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(5):556-60. <<http://doi.wiley.com/10.1002/uog.7614>>
- (116) FERENCZ C, RUBIN JD, MCCARTER RJ, BRENNER JI, NEILL CA, PERRY LW, HEPNER SI, DOWNING JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:31-36. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113979>>
- (117) NIETO O, ESCRIBANO D, GALINDO A. Estenosis aórtica. In: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, eds. *Cardiología Fetal.* Marbán; 2015: pp. 288-298.
- (118) DANFORD DA, CRONICAN P. Hypoplastic left heart syndrome: progression of left ventricular dilation and dysfunction to left ventricular hypoplasia in utero. *Am Heart J.* 1992;123:1712-1713. <[doi:10.1016/0002-8703\(92\)90834-i](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90834-i)>
- (119) GARDINER HM, KOVACEVIC A, TULZER G, SARKOLA T, HERBERG U, DANGEL J, ÖHMAN A, BARTRONS J, CARVALHO JS, JICINSKA H, FESSLOVA V, AVERISS I, MELLANDER M, FETAL WORKING GROUP OF THE AEPC. Natural history of 107 cases of fetal aortic stenosis from a



European multicenter retrospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):373-381. <<https://doi.org/10.1002/uog.15876>>

- (120) FREUD LR, MOON GRADY A, ESCOBAR DIAZ MC, GOTTEINER NL, YOUNG LT, MCELHINNEY DB, TWORETZKY W. Low rate of prenatal diagnosis among neonates with critical aortic stenosis: insight into the natural history in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;45(3):326-332. <<https://doi.org/10.1002/uog.14667>>
- (121) SHARLAND GK, CHITA SK, FAGG N, ANDERSON RH, TYNAN M, COOK AC, ALLAN LD. Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Br Heart J.* 1991;66(6):419-424. <<https://doi.org/10.1136/hrt.66.6.419>>
- (122) GOMEZ MONTES E, ESCRIBANO D, GALINDO A. Coartación de la aorta. In: Galindo A, Gratacos E, Martinez JM, eds. *Cardiología Fetal*. Marban; 2015; pp.316-332.
- (123) PRADAT P, FRANCCANNET C, HARRIS JA, ROBERT E. The epidemiology of cardiovascular defects, Part I: A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(3):195-221. <[doi:10.1007/s00246-002-9401-6](https://doi.org/10.1007/s00246-002-9401-6)>
- (124) GARCÍA OTERO L, GOMEZ O, RODRÍGUEZ LÓPEZ M, TORRES X, SOVERAL I, SEPULVEDA MARTÍNEZ A, GUIRADO L, VALENZUELA ALCARAZ B, LOPEZ M, MARTINEZ JM, GRATACOS E, CRISPI F. Nomograms of Fetal Cardiac Dimensions at 18-41 Weeks of Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(Suppl.5):387-398. <[doi:10.1159/000494838](https://doi.org/10.1159/000494838)>
- (125) GARCÍA OTERO L, SOVERAL I, SEPULVEDA MARTÍNEZ A, RODRÍGUEZ LOPEZ M, TORRES X, GUIRADO L, NOGUE L, VALENZUELA ALCARAZ B, MARTINEZ JM, GRATACOS E, GOMEZ O, CRISPI F. Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020. <[doi:10.1002/uog.23127](https://doi.org/10.1002/uog.23127)>
- (126) SCHNEIDER C, MCCRINDLE BW, CARVALHO JS, HORNBERGER LK, MCCARTHY KP, DAUBENEY PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(6):599-605. <[doi:10.1002/uog.2597](https://doi.org/10.1002/uog.2597)>
- (127) GOMEZ MONTES E, HERRAIZ I, GOMEZ ARRIAGA PI, ESCRIBANO D, MENDOZA A, GALINDO A. Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta. *Prenat Diagn.* 2014;34(12):1198-1206. <[doi:10.1002/pd.4452](https://doi.org/10.1002/pd.4452)>
- (128) BROWN DL, DURFEE SM, HORNBERGER LK. Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta: How reliable is it? *J Ultrasound Med.* 1997;16(2):95-99. <[doi:10.7863/jum.1997.16.2.95](https://doi.org/10.7863/jum.1997.16.2.95)>

- (129) FAMILIARI A, MORLANDO M, KHALIL A, SONESSON S-E, SCALA C, RIZZO G, DEL SORDO G, VASSALLO C, ELENA FLACCO M, MANZOLI L, LANZONE A, SCAMBIA G, ACHARYA G, D'ANTONIO F. Risk Factors for Coarctation of the Aorta on Prenatal Ultrasound Clinical Perspective. *Circulation*. 2017;135(8):772-785. <doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024068>
- (130) SOVERAL I, CRISPI F, WALTER C, GUIRADO L, GARCIA-CANADILLA P, COOK A, BONNIN A, DEJEHA H, ROVIRA-ZURRIAGA C, SANCHEZ DE TOLEDO J, GRATACOS E, MARTINEZ JM, BIJNENS B, GOMEZ O. Early cardiac remodeling in aortic coarctation: insights from fetal and neonatal functional and structural assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020. <doi:10.1002/uog.21970>
- (131) MATSUI H, MELLANDER M, ROUGHTON M, JICINSKA H, GARDINER HM. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation*. 2008;118(18):1793-1801. <doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787598>
- (132) KIRK JS, COMSTOCK CH, LEE W, SMITH RS, RIGGS TW, WEINHOUSE E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 1999;93(2):189-192. <doi:10.1016/s0029-7844(98)00391-3>
- (133) ARYA B, BHAT A, VERNON M, CONWELL J, LEWIN M. Utility of novel fetal echocardiographic morphometric measures of the aortic arch in the diagnosis of neonatal coarctation of the aorta. *Prenat Diagn*. 2016;36(2):127-134. <doi:10.1002/pd.4753>
- (134) JOWETT V, APARICIO P, SANTHAKUMARAN S, SEALE A, JICINSKA H, GARDINER HM. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):47-54. <doi:10.1002/uog.11161>
- (135) DEVORE GR, HAXEL C, SATOU G, SKLANSKY M, PELKA MJ, JONE PN, CUNEO BF. Improved detection of coarctation of the aorta using speckle tracking analysis of the fetal heart using the last examination prior to delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020. <doi:10.1002/uog.21989>
- (136) GOMEZ MONTES E, HERRAIZ I, MENDOZA A, ESCRIBANO D, GALINDO A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):298-305. <doi:10.1002/uog.11228>
- (137) TOOLE BJ, SCHLOSSER B, MCCRACKEN CE, STAUFFER N, BORDER WL, SACHDEVA R. Importance of Relationship between Ductus and Isthmus in Fetal Diagnosis of Coarctation of Aorta. *Echocardiography*. 2016;33(5):771-777. <doi:10.1111/echo.13140>



- (138) MĂRGINEAN C, MĂRGINEAN CO, MUNTEAN I, TOGĂNEL R, VOIDĂZAN S, GOZAR L. The role of ventricular disproportion, aortic, and ductal isthmus ultrasound measurements for the diagnosis of fetal aortic coarctation, in the third trimester of pregnancy. *Med Ultrason.* 2015;17(4):475-481. <<https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.174.rvd>>
- (139) VAN DER LINDE D, KONINGS EE, SLAGER MA, ET AL. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-2247. <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>>
- (140) KHOSHNOOD B, LELONG N, HOUYEL L, ET AL. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart.* 2012;98(22):1667-1673. <<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302543>>
- (141) MUNOZ CASTELLANOS L, ESPINOLA ZAVALETA N, KURI NIVON M, ET AL. Atrial septal defect: Anatomoechocardiographic correlation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(9):1182-1189. <<https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.030>>
- (142) LAMMERS A, HAGER A, EICKEN A, ET AL. Need for closure of secundum atrial septal defect in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1353-1357. <<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.007>>
- (143) MINETTE SD. Ventricular Septal Defects. *Circulation.* 2006;114(20):2190-2197. <<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.618124>>
- (144) VAN PRAAGH R, GEVA T, KREUTZER J. Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them? *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(5):1298-1299. <[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90431-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90431-2)>
- (145) ANDERSON RH, MACARTENEY FJ, SHINEBOURNE EA, TYNAN M. Ventricular septal defects. In: *Paediatric Cardiology*, Anderson RH (ed). MacGraw Hill: London, UK; 1987; pp. 565-590.
- (146) IRVING CA, CHAUDHARI MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012;97(4):326-330. <[doi:10.1136/adc.2010.210534](https://doi.org/10.1136/adc.2010.210534)>
- (147) MORRIS JK, GARNE E, WELLESLEY D, ET AL. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(12):2979-2986. <[doi:10.1002/ajmg.a.36780](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36780)>
- (148) NAYAK S, KANAKRIYEH M, VARADARAJA P. FACC3 Echocardiographic assessment of atrioventricular canal defects. *Echocardiography.* 2020;37:2199-2210. <[DOI:10.1111/echo.14961](https://doi.org/10.1111/echo.14961)>

(149) MYERS P, DEL NIDO PJ, BAUTISTA HERNANDEZ V, MARX GR, EMANI SM, FIGULA FA, BORISUK M, BAIRD CW. Biventricular repair for common atrioventricular canal defect with parachute left atrioventricular valve. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2016;49(2):546-551. <<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv114>>



# RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

**EDGAR IVÁN ORTIZ LIZCANO**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

UNIVERSIDAD DEL VALLE (COLOMBIA)

## Resumen

Los fetos pequeños (EFW < p10) se deben dividir en RCIU (insuficiencia placentaria, mala evolución perinatal y a largo plazo) y SGA (constitucional). El RCIU de inicio temprano y tardío (GA 32 semanas) representa dos fenotipos distintos de la misma enfermedad. Clínicamente, un protocolo basado en las etapas de compromiso circulatorio y ácido básico fetal permite optimizar las decisiones en todos los casos.

## Palabras clave

Restricción de crecimiento; insuficiencia placentaria; pequeño para la edad gestacional.

## Definición

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es la *insuficiente expresión del potencial genético de crecimiento fetal*. La evolución del peso fetal durante el embarazo sigue la distribución normal, considerándose anormal cuando se encuentra por debajo del percentil 10 o por encima del percentil 90 para una determinada edad gestacional.

Aquellos fetos que muestran un crecimiento por debajo del percentil 10 se denominan como fetos pequeños para su edad gestacional (PEG). Los PEG tienen tres tipos de patrones que responden a diferentes etiologías:

- **Fetos constitucionalmente pequeños:** son el 60 % de los PEG. No tienen ninguna patología.
- **Fetos pequeños por insuficiencia placentaria:** son el 25 % de los PEG. Son los verdaderos fetos con RCIU.
- **Fetos pequeños por una condición extrínseca a la placenta:** son el 15 % de los PEG. Este grupo incluye las infecciones fetales, síndromes genéticos, cromosomopatías, malformaciones congénitas y secuelas de exposiciones tóxicas.

Esta diferenciación es muy importante porque en casos de RCIU el resultado perinatal es pobre, evidencian cambios de adaptación a nivel circulatorio, que siguen una secuencia en la medida en que la insuficiencia placentaria condiciona hipoxia y acidosis, a diferencia de lo observado en los pequeños para edad gestacional donde el resultado perinatal es normal, no hay signos de adaptación y son de tipo constitucional. Por esta razón los manejos son diferentes.

## Etiología

En general podemos dividir las causas que incrementan el riesgo de una insuficiencia placentaria y por ende de condicionar un RCIU, en factores maternos, fetales y placentarios.

### Factores maternos

**Trastornos hipertensivos:** se presentan hasta en un 30-40 % de los embarazos complicados con RCIU. La preeclampsia y la hipertensión crónica complicada con preeclampsia se han asociado con un aumento hasta de 4 veces el riesgo de obtener fetos pequeños para la edad gestacional.

**Trastornos autoinmunes:** principalmente aquellos en los que hay compromiso vascular como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (24 %) y el lupus eritematoso sistémico.

**Trombofilias:** la más estudiada ha sido el polimorfismo relacionado con el factor V de Leiden. Estilo de vida: El consumo de sustancias psicoactivas, el consumo de cigarrillo, alcohol y cocaína, se han asociado a RCIU.

**Trastornos psicoafectivos:** se ha estudiado la asociación entre depresión materna y RCIU, variando el efecto en función del grado de depresión, el estado socioeconómico, del diagnóstico y tratamiento de la depresión antes del embarazo.

**Fármacos:** están incluidos los medicamentos antineoplásicos, anticonvulsivantes (fenitoína), beta-bloqueadores (especialmente atenolol) y esteroides (corticoides).

**Desnutrición:** dependiendo de la severidad de la privación de nutrientes en la madre y del trimestre en que se presente serán los resultados sobre el crecimiento fetal.

### Factores fetales

**Prematuridad:** hay evidencia de la asociación entre parto prematuro y RCIU.

**Gestaciones múltiples:** aproximadamente hasta la semana 32 de gestación las curvas de crecimiento fetal se mantienen similares en embarazos simples y múltiples, posteriormente los fetos de embarazos múltiples muestran tendencia a la restricción del crecimiento y es dependiente de la corionicidad (20 % en bicoriales, 30 % en monocoriales).

### Factores placentarios

Las principales entidades asociadas a RCIU son placenta previa, infartos placentarios, vasculitis, arteria umbilical única, placenta circunvalada, inserción velamentosa del cordón, tumores placentarios, angiogénesis aberrante.

## Cambios hemodinámicos asociados a RCIU

La insuficiencia placentaria está asociada a una invasión trofoblástica anormal, infartos en el lecho placentario, que determinan un incremento en la resistencia de las arterias uterinas, que van a alterar el flujo de sangre hacia el compartimiento fetal, generando cambios en el flujo de la arteria umbilical que, dependiendo de la severidad de la insuficiencia

placentaria, pueden ir desde la disminución hasta la ausencia de flujo o presencia de flujo reverso.

Como respuesta a esta hipoperfusión, se presenta una centralización del flujo sanguíneo, que busca compensar la hipoxia mediante un incremento del flujo a la circulación coronaria y cerebral (*brain sparing*), lo que condiciona una disminución de la resistencia de la arteria cerebral media, una disminución del flujo de los vasos mesentéricos y renales hacia el pulmón y un aumento del flujo hacia el corazón a expensas del hígado. Si se perpetúa la hipoxia estos mecanismos compensatorios fallan y se presenta una alteración del estado ácido base fetal que compromete la función cardíaca y se expresa en un flujo ausente o reverso en el ductus venoso, oligohidramnios, falla cardíaca y muerte fetal.

## Diagnóstico

Existe evidencia de alteración secuencial de la velocimetría Doppler de manera paralela al estado ácido-base fetal, razón por la cual se acepta que un pequeño para edad gestacional es considerado como RCIU cuando se observan cambios en la velocimetría Doppler o cuando el crecimiento se encuentra por debajo del percentil 3. Los cambios más precoces de insuficiencia placentaria observados en el Doppler son un índice de pulsatilidad de la arteria uterina por encima del percentilo 95, un aumento de la resistencia de la arteria umbilical y una disminución de la resistencia en la arteria cerebral media que condicionan una relación cerebro-placentaria por debajo del percentilo 5.

## Clasificación

Tradicionalmente se clasificaban, según la proporcionalidad de la biometría fetal, en *RCIU simétricos* y *asimétricos*. Los últimos estudios que comparan defectos simétricos con asimétricos no han demostrado diferencias en las etiologías, estado hemodinámico mediante Doppler, estado ácido-base por cordocentesis, antropometría neonatal o algún indicador de resultado perinatal. La distinción entre el RCIU simétrico y asimétrico no añade información clínicamente útil para el manejo obstétrico actual. Una clasificación actual que va a permitir un seguimiento y tomar decisiones en el manejo, divide la RCIU en *precoz* y *tardía* usando como límite las 32 semanas.

Los casos de inicio precoz tienden a ser más severos, representan un 20-30 % de las RCF, se asocian a preeclampsia hasta en 50 % y su morbilidad y mortalidad perinatal es alta, dado la prematurez asociada. Tienen una gran asociación con insuficiencia placentaria, presentan una mejor adaptación del sistema cardiovascular a la hipoxia. En estos casos el Doppler umbilical presenta muy buena sensibilidad siendo útil para su diagnóstico y monitorización. En casos graves con mal pronóstico, el desafío es la monitorización y decisión de cuándo finalizar la gestación, equilibrando mortalidad versus prematuridad. Además están asociados a mayor morbilidad neurológica, cardíaca y metabólica en la vida adulta, por una alteración en la programación fetal, los cuales pueden pasar clínicamente desapercibidos.

Los de aparición tardía, de más de 32 semanas y en especial los de término, representan el 70-80 % de los RCIU. Su asociación con preeclampsia es baja (10 %), tienen habitualmente su origen en una insuficiencia placentaria leve y el Doppler umbilical tiene una sensibilidad baja (30 %). En este grupo, el principal reto es el diagnóstico, considerando



que puede explicar hasta un 50 % de las muertes perinatales cercanas al término por su baja tolerancia a la hipoxia.

Desde el punto de vista vascular no hay una adecuada adaptación cardiovascular a la hipoxia y al fallar estos mecanismos compensatorios se presenta una alteración del estado ácido-base fetal que compromete la función cardíaca y se expresa en oligohidramnios, falla cardíaca y muerte fetal.

Por lo tanto, la detección es clínicamente relevante porque este grupo de fetos se asocia con un peor resultado perinatal, y esto representa oportunidades para la prevención de los casos de muerte fetal intrauterina, lesión cerebral perinatal y sufrimiento fetal intraparto.

Podemos concluir que en el RCIU temprano los cambios vasculares como respuesta a la hipoxia y acidosis implican una respuesta adaptativa cardiovascular, que le permiten una mayor tolerancia, que no se presenta en el RCIU tardío, el cual puede evolucionar rápidamente hacia la falla cardíaca y la muerte. Debemos tener claro que la sensibilidad de los cambios de flujo de la arteria umbilical para el diagnóstico es relevante en el RCIU temprano, pero es pobre en el tardío y cuando se presenta el deterioro fetal es severo.

## Seguimiento

El seguimiento y control se basa en parámetros biofísicos y velocimetría Doppler. Existe evidencia de alteración secuencial de estos parámetros de manera paralela al estado ácido-base fetal y acorde a estas alteraciones se definen cuatro estadios.

**Arteria umbilical (AU):** las alteraciones de la arteria umbilical son secundarias a la vasoconstricción crónica de las vellosidades terciarias. En

etapas avanzadas, el aumento de la resistencia lleva una onda diastólica ausente o disminuida. La ausencia de flujo de fin de diástole permite identificar a fetos con acidosis. La ausencia de flujo diastólico se asocia con una tasa de mortalidad perinatal del 45 % y el 98 % de los fetos con flujo diastólico ausente requieren internación en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

**Arteria cerebral media (ACM):** se considera que un feto tiene vasodilatación cerebral cuando el IP de la arteria cerebral media es menor al percentil 5 de manera persistente (dos determinaciones separadas por más de 12 horas). Los fetos pequeños para la edad gestacional con Doppler de la arteria umbilical normal, que cambian su clasificación debido a una alteración de la arteria cerebral media (IP < p5) por vasodilatación, tienen mayor riesgo de un peor resultado perinatal.

**Índice cerebro-placentario (ICP):** el índice cerebro-placentario es el parámetro más sensible para detectar RCIU, porque combina las alteraciones de la arteria umbilical y la ACM, detectando sus cambios cuando éstas se encuentran alteradas, pero aún no han salido de los límites de normalidad. Su alteración precede a la caída del IP de ACM por debajo del p5 y mejora la predicción de resultado perinatal adverso. Identifica a aquel grupo de fetos con RCIU con mayor riesgo de peor resultado perinatales. Permite detectar fetos con fenómenos de vasodilatación cerebral temprana, que aún no han llevado al IP de la arteria cerebral media por debajo del percentilo 5. Por otro lado, el ICP mejora la especificidad de la arteria umbilical y la tasa de detección de fetos en situación de riesgo.

**Arterias uterinas (AUt):** adquiere especial importancia en la valoración del riesgo en RCIU tardía. Se debe utilizar el promedio del IP de ambas arterias uterinas, independientemente de si presentan *notch*. Se ha visto

cómo la presencia de una arteria uterina con un IP > p95 al momento del diagnóstico identifica a un grupo de fetos con el 40 % de posibilidades de presentar durante la evolución una ACM < p5 y el 60 % de una relación cerebro-placentaria (RCO) < p5.

**Ductus venoso (DV):** después de la edad gestacional, es el parámetro que ha mostrado una mayor asociación con la mortalidad perinatal. Por este motivo, la ausencia o reversión de la onda a es uno de los principales determinantes de finalización en RCIU precoz. La ausencia o reversión de la onda a indica acidosis fetal y es el mejor predictor de muerte fetal a corto plazo.

**Itsmo aórtico (IAO):** normalmente el itsmo aórtico tiene flujo anterógrado. En la medida que disminuye la resistencia en territorio cerebral (vasodilatación) y aumenta la resistencia en territorio placentario puede aparecer flujo reverso en diástole, lo que ha sido asociado con mal resultado perinatal.<sup>(14)</sup> Si bien en RCF temprano está asociado a mayor morbilidad neurológica y puede preceder a la alteración del ductus venoso, su utilidad clínica en este grupo aún es limitada. Por el contrario en RCF tardío, si bien se afecta con menor probabilidad es un promisorio diferenciador de conducta perinatal

**Registro cardiotocográfico (RCTG):** la pérdida de la variabilidad a corto plazo se detecta unos días antes de la descompensación fetal, casi simultáneamente con la modificación de los flujos venosos. Se ha demostrado que asociar el RCTG con el DV mejora los resultados en RCIU precoz.

**Perfil biofísico:** la correlación con la hipoxia es pobre, mientras que es un aceptable indicador de acidosis, ya que genera cambios en el tono y los movimientos fetales. El volumen de líquido amniótico es un indicador de compromiso crónico que va disminuyendo paulatinamente. En el 90 % de

los casos la alteración de los flujos venosos se produce unas 48-72 horas antes de que ocurran cambios en el perfil biofísico.

**Líquido amniótico:** la disminución del volumen de líquido amniótico que se expresa mediante un oligoamnios en los fetos con una RCIU, se debería en parte a una disminución de la perfusión renal durante el fenómeno de centralización hemodinámica.

Los cambios menos severos están asociados al proceso de redistribución de flujo y centralización, en caso de un incremento de la resistencia placentaria aparecerán cambios en la arteria umbilical y en el arco aórtico, ante la aparición de acidosis cambios en el ductus venoso, compatibles con falla cardíaca derecha y la presencia de onda a reversa o ausente como un predictor de muerte fetal.

ESTADIO	CORRELACIÓN FISIOLÓGICA	CRITERIOS
I	Leve o moderada insuficiencia placentaria	IP AU > p95 PFE < p3 RCP < p5 ACM < p5 IP AUt > p95 Uno solo es suficiente
II	Severa insuficiencia placentaria	AU fin diástole ausente IAo reverso
III	Baja sospecha de acidosis fetal	AU fin diástole reversa IP DV > p 95
IV	Alta sospecha de acidosis fetal	DVa ausente o reversa CTG c < 3ms Desaceleración FCF

## Manejo

El manejo va a depender de la severidad del compromiso ácido-base fetal. Se acepta que en Estadio I el monitoreo debe ser semanal y el embarazo se puede finalizar a las 37 semanas, por vía vaginal, mediante la inducción del trabajo de parto.

En Estadio II, el monitoreo debe ser bisemanal y se aconseja si la condición fetal lo permite, finalizar el embarazo a las 34 semanas de gestación, por cesárea.

En Estadio III donde hay una baja sospecha de acidosis fetal, se recomienda el monitoreo cada 24 a 48 horas y la finalización del embarazo por cesárea a las 30 semanas.

En el Estadio IV, donde los cambios circulatorios permiten establecer una alta sospecha de acidosis fetal, se recomienda el monitoreo cada 12 horas y la finalización del embarazo una vez administrados los esteroides para inducción de la madurez pulmonar fetal, independientemente de la edad gestacional.

ESTADIO	SEGUIMIENTO	FINALIZACIÓN
I	Semanal	37 semanas Inducción del TP
II	2 veces/semana 2-3 días	34 semanas Cesárea
III	Cada 1-2 días	30 semanas Cesárea
IV	12 hs	26 semanas Cesárea

Neuroprofilaxis con SO 4 mg: hay evidencia para recomendar la administración en fetos entre semana 24 y 34 semanas con riesgo inminente de parto, se ha visto una importante disminución de la incidencia de parálisis cerebral en el grupo de fetos tratados, con un mínimo de impregnación de 4 horas antes del parto mejora los resultados.

Recomendación sobre el uso de corticoides para maduración pulmonar: se aconseja utilizar en RCIU Estadio III entre 24 y 34 semanas con riesgo elevado de parto en las próximas 48 horas y en todos los Estadio IV al momento del diagnóstico.

## Bibliografía

- (1) SANÍN-B JE, GÓMEZ DÍAZ J, RAMÍREZ J, MEJÍA C, MEDINA O, VÉLEZ J. Consenso nacional de expertos. Diagnóstico y seguimiento del feto con Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso Colombiano. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(3):247-261.
- (2) PALLOTO E, KILBRIDE H. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):257-269.  [<https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00008>](https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00008)
- (3) OLUSANYA B. Intrauterine growth restriction in a low- income country: Risk factors, adverse perinatal outcomes and correlation with current WHO Multicenter Growth Reference. *Early Hum Dev.* 2010;86(7):439-444.  [<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.023>](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.023)
- (4) GARITE TJ, REESE C, THORP J. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):481-487.  [<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.036>](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.036)
- (5) EGAÑA UGRINOVIC G, SANZ CORTES M, FIGUERAS F, BARGALLÓ N, GRATACÓS E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):126.e1-8.  [<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.008>](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.008)

- (6) PADILLA N, FALCÓN C, SANZ-CORTÉS M, FIGUERAS F, BARGALLO N, CRISPI F, EIXARCH E, ARRANZ A, BOTET F, GRATACÓS E. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: A magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011;1382:98-108. <<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.032>>
- (7) MAULIK D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):214-218. <<https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00004>>
- (8) GARDOSI J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:741-749. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.09.001>>
- (9) BASCHAT A. Fetal growth disorders. En: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk obstetrics: management options*. 3rd ed. Elsevier; 2005. pp. 240-72.
- (10) HARAM K, SOFTELAND E, BUKOWSKI R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;93(1):5-12. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.11.011>>
- (11) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS (RCOG). The investigation and management of the small for gestational age fetus. RCOG. Green Top guideline Nº 31 London. UK.
- (12) MAULIK D. Fetal Growth Restriction: The Etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):228-235. <<https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00006>>
- (13) SALAFIA C, CHARLES A, MAAS E. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):236-256. <<https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00007>>
- (14) HENDRIX N, BERGHELLA V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):161-165. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.004>>
- (15) SAVCHEV S, FIGUERAS F, CRUZ. MARTÍNEZ R, ILLA M, BOTET F, GRATACOS E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):299-303. <<https://doi.org/10.1002/uog.10150>>
- (16) BOERS KE, VIJEN SM, BIJENGA D, VAN DER POST JA, BEDEKAM DJ, KWEE A. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomized equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087. <<https://doi.org/10.1136/bmj.c7087>>

- (17) FIGUERAS F, GARDOSI J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):288-300. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.055>>
- (18) BASCHAT A, COSMI E, BILARDO CM, WOLF H, BERG C, RIGANO S, ET AL. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253-261. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000253215.79121.75>>
- (19) THE GRIT STUDY GROUP. When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;67(2):121-126. <[https://doi.org/10.1016/0301-2115\(96\)02448-7](https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02448-7)>
- (20) STERNE G, SHIELDS LE, DUBINSKY TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predict the severity of perinatal morbidity. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(3):146-151. <[https://doi.org/10.1002/1097-0096\(200103/04\)29:3%3C146::aid-jcu1014%3E3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0096(200103/04)29:3%3C146::aid-jcu1014%3E3.0.co;2-i)>





# Prevención del parto prematuro

## MAURICIO LA ROSA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH (USA)

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA (PERÚ)

DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL, ACCESS PHYSICIANS (USA)

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL, CLÍNICA ANGLOAMERICANA (PERÚ)

## JACK LUDMIR

THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY Y JEFFERSON HEALTH

PERELMAN SCHOOL OF MEDICINE, UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (USA)

## Resumen

El parto pretérmino o prematuro (PP) se define como el que ocurre entre la semana 20 y antes de empezar la semana 37 de gestación. El PP se puede clasificar como temprano (< 34 semanas), y tardío (entre las 34 0/7 y 36 6/7 semanas). Cabe recalcar que la definición no toma en cuenta el peso del neonato al nacer. El PP es la causa más común de morbilidad y mortalidad neonatal durante el primer año de vida. La morbilidad y mortalidad del neonato está fuertemente correlacionadas a la edad gestacional al momento de nacer. Algunas de las complicaciones comúnmente vistas en pretérmino incluyen síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, ductus arterioso patente, enterocolitis necrotizante, sepsis, apnea y retinopatía. A largo plazo, estos neonatos tienen un mayor riesgo de parálisis cerebral, déficit neurosensorial, dificultades académicas y déficit de atención.

## Palabras clave

Pretérmino; prevención; prematuridad; progesterona; bajo peso al nacer.

## Introducción

El parto pretérmino o prematuro (PP) se define como el que ocurre entre la semana 20 y antes de empezar la semana 37 de gestación.<sup>(1)</sup> El PP se puede clasificar como *temprano* (< 34 semanas), y *tardío* (entre las 34 0/7 y 36 6/7 semanas).<sup>(2)</sup> Cabe recalcar que la definición no toma en cuenta el peso del neonato al nacer.

El PP es la causa más común de morbilidad y mortalidad neonatal durante el primer año de vida.<sup>(3)</sup> La morbilidad y mortalidad del neonato están fuertemente correlacionadas a la edad gestacional al momento de nacer. Algunas de las complicaciones comúnmente vistas en pretérmino incluyen síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, ductus arterioso patente, enterocolitis necrotizante, sepsis, apnea y retinopatía. A largo plazo, estos neonatos tienen un mayor riesgo de parálisis cerebral, déficit neurosensorial, dificultades académicas y déficit de atención.

Por otro lado, el PP se puede diferenciar en el *PP espontáneo* o *PP iatrogénico* (por indicación materna o fetal). En Estados Unidos, el 80 % de estos son espontáneos. A su vez, el parto pretérmino puede ser a causa de insuficiencia cervical, ruptura prematura de membranas, activación de la decidua y/o contracciones uterinas.

Actualmente, aproximadamente uno de cada diez partos es pretérmino. Esto se refleja en los 15 millones de neonatos nacidos pretérmino, la

mayoría en África y Asia.<sup>(4)</sup> En Estados Unidos, la incidencia en el 2006 era de 12,8 %, mientras que en el 2015 fue de 11,9 %.<sup>(5)</sup> Esta disminución se debe a varios factores entre los cuales se incluyen protocolos de disminución de embarazos múltiples en las clínicas de infertilidad, guías de manejo con indicaciones específicas para el parto prematuro tardío, y estrategias de prevención de PP recurrente.<sup>(6)</sup> Esta tasa se ha elevado durante los últimos años, sobre todo en el periodo pretérmino tardío.<sup>(7)</sup> En Argentina, la incidencia de parto prematuro es de aproximadamente 8,5 %.<sup>(8)</sup>

## Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo asociados al PP han sido descritos. Entre los factores de riesgo más importantes se incluyen:

### Historia de PP espontáneo previo

El factor de riesgo más importante del PP es la historia de PP espontáneo previo. Dentro de este grupo, las pacientes que no han tenido un parto a término entre el PP anterior y el embarazo actual, y las pacientes con múltiples PP son las que tienen un mayor riesgo de PP en el embarazo actual.<sup>(9-11)</sup>

La edad gestacional al momento del parto previo y las otras características de dicho parto también son factores asociados al riesgo del PP actual. Cuanto menor fue la edad gestacional al momento del parto, mayor riesgo de un PP en el embarazo actual. Las pacientes con historia de PP < 28 semanas tienen un riesgo de recurrencia del PP de 27 %.<sup>(12)</sup> Además, las pacientes con historia de PP que presentaron dilatación cervical sin

dolor tienen un mayor riesgo de recurrencia que las pacientes que presentaron con contracciones o ruptura de membranas.<sup>(13)</sup>

### **Historia de PP iatrogénico previo**

El riesgo de recurrencia de PP luego de un parto iatrogénico es más alto que la población general, inclusive el riesgo de presentar PP espontáneo.<sup>(14)</sup>

### **Longitud cervical corta**

Una longitud cervical corta es un marcador de mayor riesgo de PP en poblaciones no seleccionadas y de alto riesgo.<sup>(7, 15, 16)</sup>

La longitud media del cuello uterino es de 40 mm antes de las 22 semanas y de 35 mm a las 22 a 32 semanas.<sup>(17)</sup> Las pacientes en o por debajo del percentil 10 (26 mm) tiene un mayor riesgo de PP antes de las 35 semanas (riesgo relativo [RR]: 6.13). El valor predictivo positivo de usar 20 mm como punto de corte fue del 25,7 % y del 17,8 % si se usó 25 mm.<sup>(16)</sup>

### **Infecciones**

Muchos estudios han encontrado una asociación entre las infecciones y el PP. Aproximadamente 20 a 75 % de las placentas de PP tienen signos de corioamnionitis.<sup>(18)</sup> Malaria es un factor de riesgo para complicaciones del embarazo, incluyendo PP.<sup>(19)</sup> El impacto de otras infecciones como vaginosis bacteriana e infección periodontológica en PP es controversial.

## Otros factores de riesgo

Otros factores de riesgo incluyen:<sup>(6,7)</sup>

- Edad materna: los dos extremos de la edad reproductiva
- Embarazos múltiples
- Raza afroamericana, posiblemente secundaria a racismo
- Malformación uterina congénita
- Historia de cirugía cervical
- Enfermedad crónica: diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad autoinmune
- Reproducción asistida
- Sangrado vaginal temprano en el embarazo
- Intervalo intergenésico corto
- Uso de tabaco
- Desnutrición y obesidad
- Depresión, estrés

## Prevención primaria

Se han propuesto diversas estrategias para la prevención de PP y de disminuir el alto impacto de morbilidad perinatal. Actualmente no existe una sola estrategia que sea suficientemente efectiva, esto debido a la alta complejidad de esta patología. Una de las principales dificultades para poder prevenir el PP es que muchas pacientes tienen factores de riesgo y que el tratamiento de muchos de estos no reduce la incidencia del PP.

El acceso temprano a control prenatal está asociado a una menor tasa de PP. El riesgo es significativamente mayor en el grupo de mujeres sin control prenatal. Al acudir a control prenatal de manera temprana, las

pacientes de riesgo pueden recibir manejo y consejería adecuada. Por otro lado, el impacto de educación intensiva en la reducción de PP es controversial.<sup>(20-23)</sup> En el último meta-análisis de tamizaje y tratamiento de bacteriuria asintomática en el embarazo se encontró una posible reducción de PP.<sup>(24)</sup>

Existen intervenciones de prevención primaria que han demostrado no tener un impacto en la reducción de PP. Entre estas se encuentran:

- Reposo absoluto<sup>(25)</sup>
- Vitamina C y E<sup>(26)</sup>
- Vitamina D<sup>(27)</sup>
- Suplemento de calcio<sup>(28)</sup>

## Tamizaje

Para la evaluación de una estrategia de tamizaje, es muy importante que este examen tenga un adecuado valor predictivo positivo y que exista un tratamiento adecuado o si el valor predictivo negativo es suficientemente bueno para poder evitar otro seguimiento o pruebas innecesarias o estrés en la paciente. Hay algunas estrategias de tamizaje para PP que han sido estudiados.

Uno de los principales métodos es la medición de la longitud cervical. Aunque la causa no está clara, se sabe que los cambios del cérvix preceden a la activación del miometrio. Este método tiene el potencial de identificar a las mujeres con mayor riesgo de PP. En casos de pacientes sin historia previa de PP, asintomáticas con cérvix corto, el uso de progesterona vaginal parece disminuir el riesgo de PP. Por otro lado, en pacientes con historia previa de PP asintomáticas con cérvix corto, el uso de cerclaje está indicado. Debido a esto, la medición rutinaria y seriada de

la longitud cervical en el segundo trimestre está indicada en pacientes de alto riesgo con una historia previa de PP.<sup>(7, 29)</sup> La medición universal en la población de bajo riesgo entre las semanas 18 y 24 de gestación es razonable ya que existe un tratamiento para el diagnóstico de acortamiento cervical.<sup>(7, 29, 30)</sup> Siempre y cuando la medición de la longitud cervical sea hecha por personal calificado y con control de calidad.

La fibronectina fetal es una glicoproteína que actúa como adhesivo en la interface materno-fetal. Es raramente encontrada en las secreciones cervico-vaginales antes de la mitad del tercer trimestre.<sup>(31)</sup> El tamizaje con fibronectina en pacientes asintomáticas de bajo riesgo tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo para PP antes de las 32 semanas de 32 % y 3 %, respectivamente.<sup>(32)</sup> Además, el tratamiento con progesterona o antibióticos en pacientes positivos no mostró ningún beneficio.<sup>(33, 34)</sup> Debido a esto, actualmente la fibronectina no está recomendada para el tamizaje de pacientes asintomáticas.<sup>(30)</sup>

## Uso de progesterona

La progesterona fue descubierta en los años 30 y su habilidad de mantener la relajación uterina en los 50. Durante las dos últimas décadas, varios estudios han evaluado el uso de progesterona intramuscular y/o vaginal para la prevención de PP en población asintomática con factores de riesgo.<sup>(35)</sup>

Si bien el mecanismo de acción aún no está completamente descubierto, se cree que se debe a su efecto anti-inflamatorio.<sup>(29)</sup> Además, el perfil de seguridad de estos compuestos es favorable.<sup>(36)</sup>

La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) en Estados Unidos y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan el uso

de progesterona en dos circunstancias específicas: en pacientes sin historia previa de PP con longitud cervical corta y en pacientes con historia de PP espontáneo previo.<sup>(29,30)</sup>

### **Manejo de pacientes sin historia previa de PP con longitud cervical corta**

Las pacientes sin antecedentes de PP con una longitud cervical de  $\leq 25$  mm en el trimestre del medio tienen riesgo de PP. En esta población, el uso de suplementos de progesterona vaginal ha demostrado disminución del riesgo de PP y disminución de morbilidad y mortalidad neonatal.<sup>(7, 29, 37, 38)</sup>

Un reciente meta-análisis mostró que comparado con placebo, el uso de progesterona vaginal en esta población reduce el riesgo de:<sup>(39)</sup>

- PP < 34 semanas (RR 0.72, 95 % intervalo de confianza [IC] 0.55-0.95)
- Síndrome de distrés respiratorio agudo en el neonato (RR 0.47, 95% IC 0.27-0.81)
- Admisiones a cuidados intensivos neonatales (RR 0.68, 95 % IC 0.53-0.88)

Los diferentes estudios han utilizado diferentes fórmulas y dosis de progesterona vaginal, siendo las más frecuentemente usadas la cápsula de progesterona micronizada de 200 mg y el gel de progesterona de 90 mg, ambos de manera diaria hasta las 36 semanas.



## Manejo de pacientes con historia de PP espontáneo previo

En el año 2003, MEIS y cols. publicaron un estudio aleatorio, doble ciego, sobre el uso de 250 mg intramuscular de 17 hidroxiprogesterona (17OH-P) en pacientes con historia previa de PP espontáneo.<sup>(38)</sup> Durante este estudio, esta medicación se administró de manera semanal desde las 16 hasta las 36 semanas de gestación. Se demostró una reducción significativa en la incidencia de PP antes de las 32 (11 % vs 20 %), 35 (21 % vs 31 %) y 37 (36 % vs 55 %) semanas.<sup>(40)</sup> Ya que este estudio demostraba una diferencia significativa en la incidencia de PP y beneficios neonatales, este tratamiento se convirtió en el tratamiento preventivo para esta población de riesgo.

Recientemente, un estudio aleatorio multinacional (PROLONG), diseñado con el objetivo de comprobar la eficacia de este medicamento, no demostró diferencias significativas en la incidencia de PP ni morbilidad neonatal entre el grupo que recibió 17OH-P y placebo.<sup>(41)</sup> Debido a la diferencia significativa en las características de las pacientes incluidas en el estudio de MEIS y cols. y el PROLONG, la SMFM considera que es razonable continuar con su uso, sobre todo en la población de mayor riesgo de PP.<sup>(42)</sup>

En un reciente meta-análisis que incluyó cuarenta estudios se concluyó que tanto la progesterona vaginal como la 17 OH-P eran efectivas para la reducción de PP recurrente (OR 0.29 y OR 0.53, respectivamente).<sup>(43)</sup>

Basado en la data actual, la recomendación es en pacientes con embarazo único e historia de PP anterior, se debe ofrecer suplementación con progesterona (intramuscular o vaginal).<sup>(7, 8)</sup>

## Uso del cerclaje

El cerclaje es un procedimiento quirúrgico que se recomienda en algunos casos como medida para la prevención de PP. Los diferentes casos incluyen:

- Historia obstétrica de insuficiencia cervical y factores de riesgo
- Acortamiento del cérvix hallado durante el examen ecográfico
- Hallazgo de cérvix dilatado durante el examen clínico

Con raras excepciones, el cerclaje se limita a embarazos únicos y se realiza en el segundo trimestre antes de viabilidad fetal (< 24 semanas de gestación).<sup>(44)</sup>

### Cerclaje indicado por historia obstétrica

Esta indicación de cerclaje es considerada el manejo quirúrgico en pacientes con diagnóstico o alta sospecha de insuficiencia cervical aunque su eficacia está basada en reportes de casos, estudios retrospectivos y opiniones de expertos.<sup>(44)</sup>

La insuficiencia cervical es descrita típicamente como una dilatación indolora del cérvix en el segundo trimestre resultando en expulsión de los productos de la concepción en ausencia de contracciones, trabajo de parto, infección intrauterina, hemorragia o trauma.<sup>(44)</sup> La segunda recomendación para el uso de cerclaje por historia obstétrica es en las pacientes con una historia de > 3 PP espontáneos recurrentes.<sup>(45)</sup> Cuatro estudios aleatorios han evaluado la utilidad del cerclaje en pacientes con factores de riesgo para PP pero sin el cuadro clásico de insuficiencia cervical. En tres de estos estudios el uso de cerclaje no fue beneficioso, asociándose a mayores admisiones hospitalarias.<sup>(46-48)</sup> Por el contrario, en el estudio con mayor número de pacientes realizado (casi 1.300 pacientes

de doce países), se demostró que el cerclaje resultó en una menor tasa de PP antes de las 33 semanas, 32 % vs. 53 % (no cerclaje).<sup>(49)</sup> El beneficio fue mayor en aquellas mujeres con antecedente de > 3 PP espontáneos (incluyendo pérdidas del embarazo en el segundo trimestre) en las cuales la tasa de recurrencia de parto PP fue de 15 % vs. 32 % (no cerclaje).<sup>(49)</sup> El cerclaje indicado por historia obstétrica se realiza entre las 12 a 14 semanas después del periodo de máximo riesgo de aborto espontáneo.<sup>(50, 51)</sup>

### Cerclaje indicado por ecografía

Esta indicación de cerclaje requiere el tamizaje seriado del cérvix con ultrasonido transvaginal en el segundo trimestre entre las semanas 16 0/7 hasta las 23 6/7 semanas en gestantes de alto riesgo de prematuridad. En estos casos, el hallazgo de acortamiento cervical  $\leq 25$  mm confiere una alta probabilidad de PP.<sup>(7)</sup> El principal grupo obstétrico de alto riesgo que se beneficia de esta indicación de cerclaje es el de gestantes con embarazo único y antecedente de PP espontáneo.<sup>(7, 52, 53)</sup>

Esta indicación de cerclaje ha sido evaluada en varios estudios clínicos aleatorios. **ALTHUISIUS** y cols. demostraron que, en aquellas pacientes con diagnóstico, sospecha clínica o factores de riesgo para insuficiencia cervical, el cerclaje resulta beneficioso cuando la longitud cervical disminuye por < 25 mm antes de las 27 semanas observándose una significativa reducción en la recurrencia de PP y morbilidad neonatal.<sup>(52)</sup> El cerclaje reduce la prematuridad solamente en pacientes con embarazo único y antecedente de PP.<sup>(52)</sup> Un estudio multicéntrico aleatorio demostró que en mujeres de alto riesgo (historia de > 1 PP entre las 17 y 34 semanas) que presentan acortamiento del cérvix < 25 mm entre las 16 y 23 semanas

el cerclaje reduce significativamente la tasa de partos previables (< 24 semanas) y la mortalidad perinatal.<sup>(53)</sup>

Basados en la evidencia actual, la recomendación es realizar el tamizaje de longitud cervical por medio del ultrasonido transvaginal en el segundo trimestre (16 0/7-23 6/7 semanas) en gestantes con embarazo único y antecedente de PP espontáneo < 34 semanas. Si durante el tamizaje la longitud cervical es < 25 mm, proceder con cerclaje (comparado con no cerclaje) reduce en 30 % la recurrencia de PP < 35 semanas (28 % vs. 41 %; RR 0.70, IC 95 % 0.55-0.89). El cerclaje también disminuye la recurrencia de PP < 37, < 32, < 28 y < 24 semanas, y reduce la morbi-mortalidad perinatal (15 % vs 24 %, RR 0.64, IC 95 % 0.45-0.91).<sup>(53)</sup>

Un meta-análisis recientemente publicado mostró que para aquellas pacientes con embarazo único, historia de PP espontáneo y que presentan acortamiento de la longitud del cérvix < 25 mm durante el tamizaje cervical, el uso de progesterona vaginal (cápsula de progesterona micronizada de 200 mg o gel de progesterona de 90 mg) es igualmente eficaz que el cerclaje indicado por ecografía en la prevención de PP recurrente y prevención de morbi-mortalidad perinatal. La decisión entre cerclaje o progesterona vaginal en este grupo de gestantes depende de su preferencia y del costo del tratamiento.<sup>(52)</sup>

En pacientes sin antecedente de prematuridad, el cerclaje en casos de longitud cervical < 25 mm no ha demostrado reducir la incidencia de PP.<sup>(7, 54)</sup> Sin embargo, un reciente meta-análisis de estudios aleatorios encontró que, en gestantes sin historia de parto prematuro, pero con cérvix extremadamente corto < 15 mm el cerclaje disminuye en aproximadamente 30 % la incidencia de PP < 35 semanas (39 % vs 58 %; RR 0.68, IC 95 % 0.47-0.98).<sup>(7, 55)</sup>

## Cerclaje indicado por examen clínico

También conocido como cerclaje de emergencia, urgente o terciario, la indicación para este tipo de cerclaje surge de los hallazgos del examen cervical por espéculo o manual (borramiento y dilatación del cérvix > 1 cm, membranas fetales visibles y/o palpables). Si existe prolapso de las membranas fetales, una técnica de cerclaje es en posición de Trendelenburg y se llena la vejiga con 500-1.000 cc de cloruro de sodio estéril para ayudar a elevar y desplazar las membranas dentro del canal cervical.<sup>(56)</sup> A veces es necesario el uso de sondas Foley pediátricas o dilatadores de borde romo para desplazar las membranas.<sup>(45, 57)</sup> Se debe tener extremo cuidado en no aplicar suturas profundas para evitar la rotura de membranas. El uso de antibióticos y tocolíticos en estos casos no está estandarizado pero es práctica común en los obstetras que realizan este tipo de cerclaje. Debido a la alta prevalencia de infección intra-amniótica cuando el cérvix esta dilatado > 1 cm, se sugiere realizar amniocentesis previa al cerclaje, con el fin de extraer suficiente fluido para descomprimir la bolsa amniótica y obtener líquido para realizar los cultivos y análisis de infección/inflamación correspondientes.<sup>(58, 59)</sup>

Pocos estudios prospectivos han reportado la utilidad del cerclaje en este escenario. Comparado con el manejo expectante, el cerclaje en presencia de cérvix > 1 cm (en ausencia de contracciones) prolonga el intervalo entre el diagnóstico y el parto, y se asocia con menor tasa de prematuridad < 28 semanas y menor morbilidad neonatal.<sup>(60, 61)</sup>

En resumen, el cerclaje en embarazo único cuando el cérvix está dilatado > 1 cm en ausencia de síntomas o contracciones se asocia a prolongación significativa del parto.<sup>(7)</sup>

## Uso simultáneo de progesterona y cerclaje

El uso concomitante de progesterona y cerclaje se puede dar en los siguientes escenarios:

- **Historia de insuficiencia cervical o de > 3 PP:** estas pacientes requieren cerclaje indicado por historia obstétrica. Si uno o más de los PP ocurrió > 20 semanas, estas gestantes también son candidatas a recibir 17P.<sup>(40)</sup> El efecto sinérgico del cerclaje y 17P no se ha comprobado y recientes reportes sugieren que el uso de 17P no sería necesario.<sup>(62)</sup>
- **Historia de PP espontáneo entre las 20 y 36 semanas:** estas pacientes deberían recibir 17P desde las 16 semanas. Si durante el tamizaje el cérvix mide < 25 mm, se ofrece cerclaje indicado por ecografía. El efecto sinérgico de progesterona y cerclaje tampoco se ha demostrado en estos casos.<sup>(63)</sup>
- **Gestantes nulíparas o múltiparas sin antecedente de PP con hallazgo incidental de acortamiento cervical en el segundo trimestre:** dos estudios aleatorios demostraron que el uso diario de progesterona vaginal en casos de longitud cervical < 15 mm (progesterona micronizada 200 mg) o entre 10-20 mm (gel de progesterona 90 mg) reduce significativamente la ocurrencia de PP espontáneo. Si durante el seguimiento de estas pacientes el cérvix se acorta a < 10 mm, la adición de cerclaje disminuye en aproximadamente 30 % la incidencia de PP antes de <35 semanas.<sup>(55)</sup> Sin embargo, en este grupo de gestantes no existen estudios que evalúen el efecto sinérgico de ambos, progesterona vaginal y cerclaje.

## Uso del pesario cervical

El uso de pesarios para prevención de PP se propuso basado con la hipótesis de que el pesario alteraría el axis del canal cervical y así se desplazaría el peso uterino del cérvix. La evidencia del uso de pesario cervical en gestantes con acortamiento cervical < 25 mm en el segundo trimestre tiene resultados discordantes. Tanto en pacientes con antecedente de PP o sin previa historia de prematuridad, con embarazo único y con embarazo gemelar, algunos estudios han demostrado prevención de PP y otros no han encontrado ningún tipo de beneficio.<sup>(64-68)</sup> Un estudio aleatorio mostró que, en pacientes con embarazo gemelar y longitud cervical corta, el uso de pesarios reducía el riesgo de PP previo a las 34 semanas de casi 60 %. Este estudio no encontró disminución de morbilidad o mortalidad neonatal en el grupo de pesarios.<sup>(68)</sup>

Recientemente, dos meta-análisis no encontraron una disminución significativa con el uso de pesarios en pacientes con longitud cervical < 25 mm (embarazos únicos o múltiples) ni en pacientes con embarazos múltiples no seleccionadas.<sup>(67, 69)</sup>

Basado en la data actual en pacientes con acortamiento cervical, no se recomienda el uso de pesarios, tanto en embarazo único como múltiple.<sup>(7)</sup>

## Otros factores de riesgo y estrategias de prevención de PP

### Consumo de tabaco

El consumo de tabaco es causa de PP. Programas de promoción de la salud y prevención del uso activo y pasivo de tabaco han mostrado reducir la incidencia de PP en 14 % y de restricción del crecimiento fetal en 17 %.<sup>(70)</sup>

El uso de terapia de reemplazo nicotínico es controversial debido a los posibles efectos tóxicos en el feto<sup>(70)</sup> y se reserva para casos aislados en gestantes refractarias a los programas de prevención.<sup>(71)</sup>

### **Bacteriuria asintomática**

El tratamiento antibiótico de bacteriuria asintomática (> 100.000 bacterias/mL) reduce la incidencia de PP relacionado a infección urinaria.<sup>(24)</sup>

### **Vaginosis bacteriana (VB)**

El tratamiento antibiótico reduce la presencia de VB en el embarazo, pero no tiene efecto en la prevención de PP en la población general de gestantes.<sup>(72)</sup> El uso de tratamiento de VB asintomática con el propósito de prevenir PP, no es recomendado.<sup>(7)</sup>

### **Embarazo múltiple**

El reposo físico en pacientes con embarazos múltiples sin ninguna otra complicación no reduce la incidencia de PP y no es recomendado.<sup>(7, 73)</sup>

El cerclaje profiláctico sin historia previa y solo por ser embarazo múltiple, no es recomendado. El cerclaje indicado por historia obstétrica no previene el PP en embarazos gemelares.<sup>(47)</sup> El cerclaje por acortamiento cervical en gemelos no seleccionados no solo no previene, sino que podría incrementar el riesgo de bajo peso al nacer y problemas respiratorios.<sup>(7)</sup> El cerclaje indicado por exploración física (dilatación cervical > 1 cm) ha demostrado prolongar el embarazo y reducir la incidencia de partos < 34 semanas y debe ser considerado.<sup>(7, 74)</sup>



El uso de progesterona ya sea intramuscular o vaginal en no seleccionados embarazos gemelares no disminuye la incidencia de PP.<sup>(7,8)</sup>

## Corolario

La prevención de PP requiere identificar a gestantes de alto riesgo de prematuridad (insuficiencia cervical, antecedente de > 3 pérdidas del embarazo en el segundo trimestre o al inicio del tercer trimestre, antecedente de PP espontáneo) (FIGURA 1).

El cerclaje está indicado en casos de insuficiencia cervical o > 3 pérdidas o partos en el segundo trimestre (cerclaje indicado por historia obstétrica), y en casos de longitud cervical < 25 mm en gestantes con antecedente de PP espontáneo entre las 17 y 34 semanas (cerclaje indicado por ecografía).

El uso de 17P intramuscular semanalmente está indicado en gestantes con historia de PP entre las 20 y 36 semanas.

Es probable que exista una superposición de pacientes que reciban 17P y al mismo tiempo estén bajo tamizaje de la longitud cervical.

Para aquellas gestantes con historia de PP y longitud cervical < 25 mm que prefieren una vía alterna a la administración intramuscular de progesterona o que rehúsan el cerclaje, el uso de progesterona vaginal ha demostrado ser una alternativa igualmente eficaz en la prevención de PP recurrente y disminución de morbilidad perinatal.

En gestantes con bajo riesgo de prematuridad (nulíparas y multíparas con previos embarazos a término) (FIGURA 2) y longitud cervical < 25 mm (hallado durante el ultrasonido de rutina entre las semanas 18 0/7 y 23 6/7 del embarazo) se indica progesterona vaginal. En casos de cérvix

extremadamente corto < 10 mm, el cerclaje podría reducir la ocurrencia de PP.

Debido a esto, se propone la medición rutinaria de la longitud cervical en pacientes de bajo riesgo al momento de la ecografía para la anatomía fetal.

En casos de cérvix dilatado > 1 cm antes de las 24 semanas, independientemente de la historia obstétrica, se recomienda el cerclaje indicado por examen clínico.

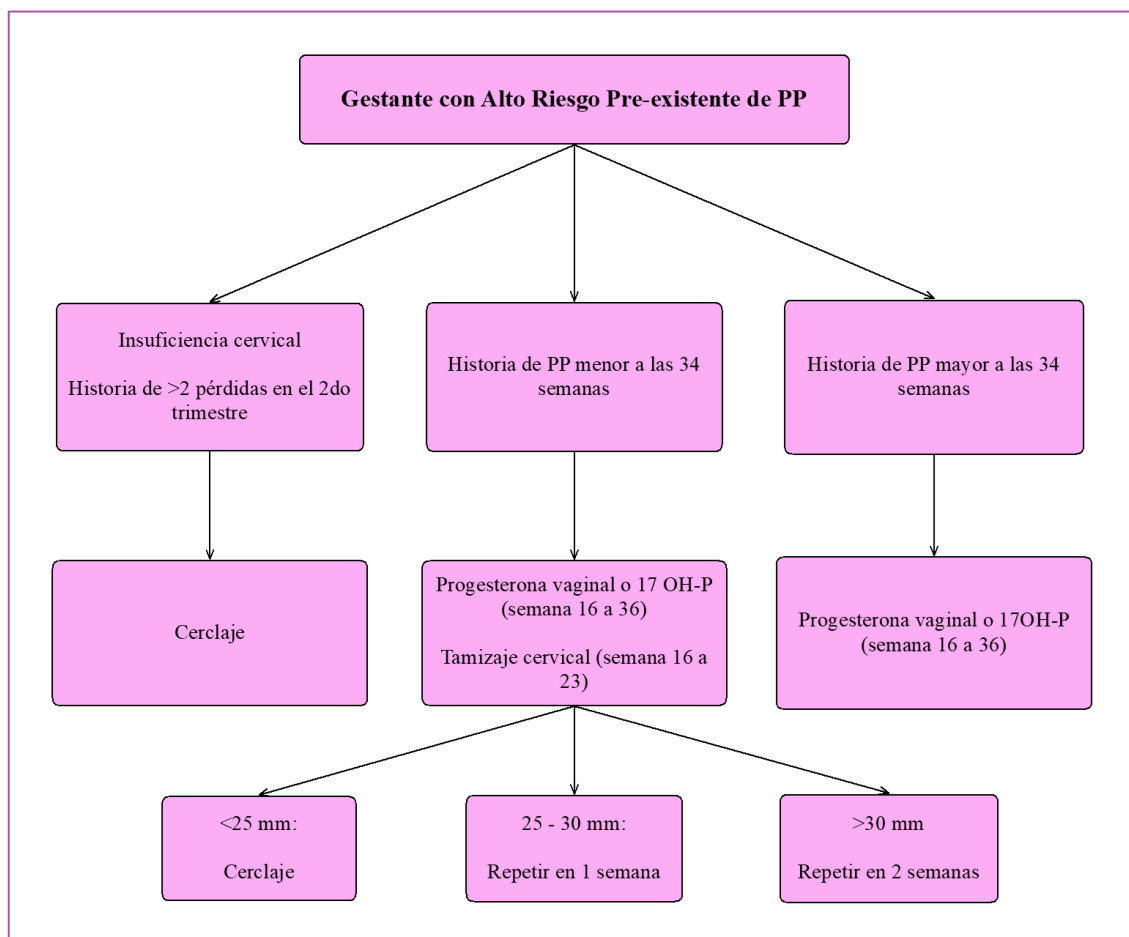


FIGURA 1

ABREVIATURAS: PP: PARTO PRETÉRMINO; 17OH-P: 17-HYDROXIPROGESTERONA

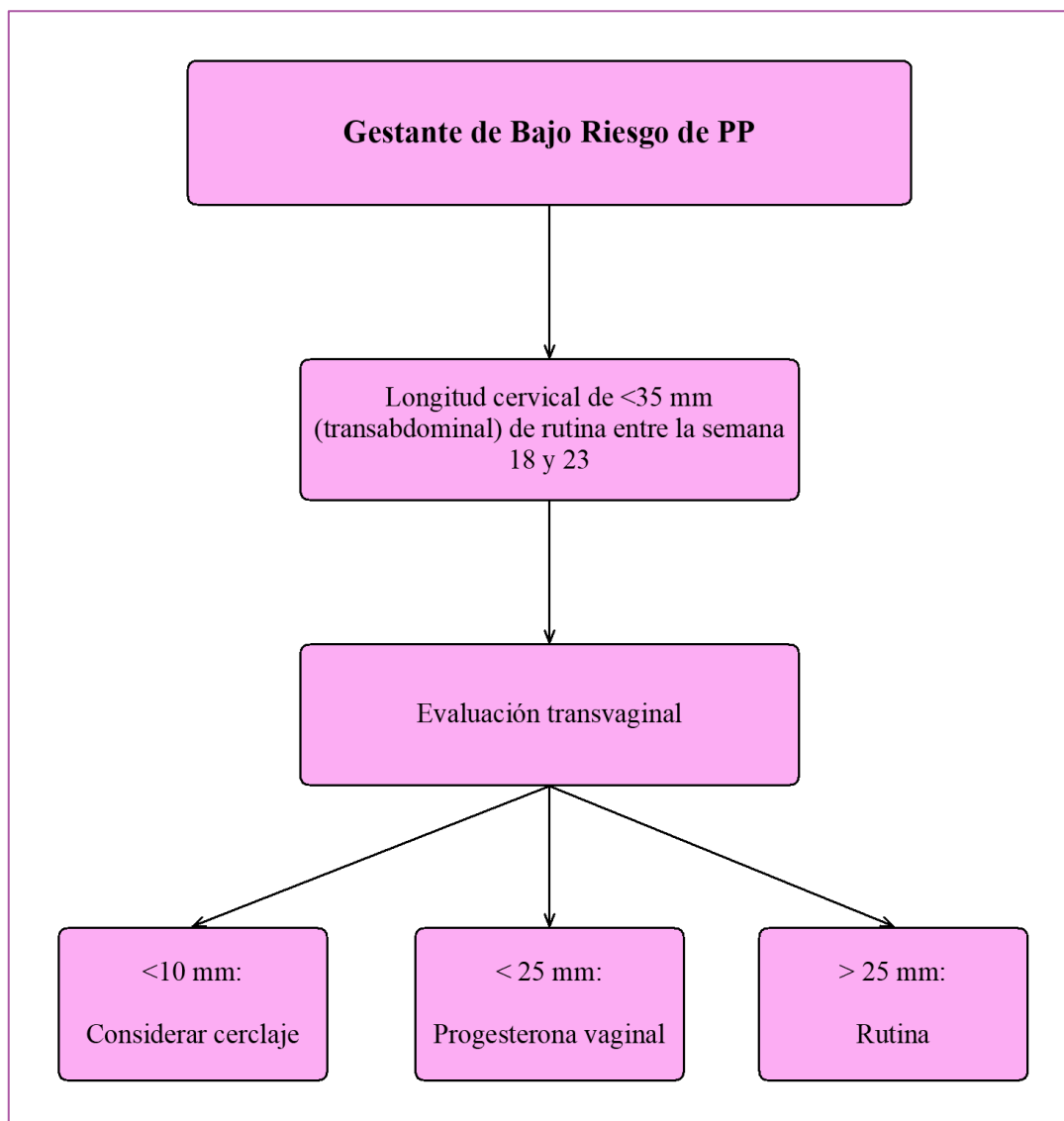


FIGURA 2

## Bibliografía

- (1) Elsevier. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 8th Edition 2020.
- (2) ACOG Committee Opinion No. 560: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4): 980-910. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000428648.75548.00>
- (3) CALLAGHAN W, MACDORMAN M, RASMUSSEN S. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics.* 2006;118(4):1566-1573. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0860>

- (4) BECK S, WOJDYLA D, SAY L, BETRAN A. The Worldwide Incidence of Preterm Birth: A Systematic Review of Maternal Mortality and Morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-38. <<https://doi.org/10.2471/blt.08.062554>>
- (5) MARTIN J, HAMILTON B, OSTERMAN M. Births in the United States, 2015. *NCHS Data Brief.* 2016;(258).
- (6) IAMS J. Clinical Practice. Prevention of Preterm Parturition. *N Eng J Med.* 2014;370(3):254-261. <<https://doi.org/10.1056/nejmcp1103640>>
- (7) ACOG. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e65-e90. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004479>>
- (8) SOGIBA. Consenso Prevención Parto Prematuro. 2018.
- (9) ESPLIN M, O'BRIEN E, FRASER A, KERBER R. Estimating Recurrence of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):516-523. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318184181a>>
- (10) BHATTACHARYA S, RAJA E, MIRAZO E. Inherited Predisposition to Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1125-1133. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181dffcdb>>
- (11) BLOOM S, YOST N, MCINTIRE D, LEVENO K. Recurrence of Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):379-385. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01466-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01466-1)>
- (12) MERCER B, GOLDENBERG R, MOAWAD A. The Preterm Prediction Study: Effect of Gestational Age and Cause of Preterm Birth on Subsequent Obstetric Outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-1221. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70111-0)>
- (13) DRASSINOWER D, OBIČAN S, SIDDIQ Z. Does the Clinical Presentation of a Prior Preterm Birth Predict Risk in a Subsequent Pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):686.e1-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.029>>
- (14) LAUGHON S, ALBERT P, LEISHEAR K. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: Recurrent Preterm Delivery by Subtype. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):131.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.014>>
- (15) OWEN J, YOST N, BERGHELLA V. Mid-trimester Endovaginal Sonography in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. *JAMA.* 2001;286(11):1340-1348. <<https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1340>>
- (16) IAMS J, GOLDENBERG R, MEIS P. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. National Institute of Child Health and Human

- Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Eng J Med.* 1996;334(9):567-572. <<https://doi.org/10.1056/nejm199602293340904>>
- (17) FONSECA E, CELIK E, PARRA M. Progesterone and the Risk of Preterm Birth Among Women With a Short Cervix. *N Eng J Med.* 2007;357(5):462-469. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa067815>>
- (18) SALAFIA C, VOGEL C, VINTZILEOS A. Placental Pathologic Findings in Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):934-938. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90443-u](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90443-u)>
- (19) ESPINOZA E, HIDALGO L, CHEDRAUI P. The Effect of Malarial Infection on Maternal-Fetal Outcome in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(2):101-105. <<https://doi.org/10.1080/147670500231989>>
- (20) BRYCE R, STANLEY F, GARNER J. Randomized Controlled Trial of Antenatal Social Support to Prevent Preterm Birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(10):1001-1008. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb15338.x>>
- (21) HOBEL C, ROSS M, BEMIS R. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program Impact on High-Risk Women. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):54-62. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70384-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70384-1)>
- (22) BASTEK J, ADAMCZAK J, HOFFMAN S. Trends in Prematurity: What Do Changes at an Urban Institution Suggest About the Public Health Impact of 17-alpha Hydroxyprogesterone Caproate? *Matern Child Health J.* 2012;16(3):564-568. <<https://doi.org/10.1007/s10995-011-0783-z>>
- (23) MANUCK T, HENRY E, GIBSON J. Pregnancy Outcomes in a Recurrent Preterm Birth Prevention Clinic. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):320.e1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.011>>
- (24) SMAILL F, VAZQUEZ JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD000490. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000490.pub4>>
- (25) SCISCIONE A. Maternal Activity Restriction and the Prevention of Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):232.e1-5. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.005>>
- (26) RUMBOLD A, CROWTHER C, HASLAM R. Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Eng J Med.* 2006;354(17):1796-1806. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa054186>>
- (27) DE-REGIL L, PALACIOS C, LOMBARDO L. Vitamin D Supplementation for Women During Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD008873. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008873.pub4>>

- (28) BUPPASIRI P, LUMBIGANON P, THINKHAMROP J. Calcium Supplementation (Other Than for Preventing or Treating Hypertension) for Improving Pregnancy and Infant Outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007079. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007079.pub2>>
- (29) MCINTOSH J, FELTOVICH H, BERGHELLA V. The Role of Routine Cervical Length Screening in Selected High- And Low-Risk Women for Preterm Birth Prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B2-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.027>>
- (30) ACOG. Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964-973. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182723b1b>>
- (31) GOLDENBERG R, MERCER B, MEIS P. The Preterm Prediction Study: Fetal Fibronectin Testing and Spontaneous Preterm Birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):643-648. <[https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00035-x](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00035-x)>
- (32) ESPLIN M, ELOVITZ M, IAMS J. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA.* 2017;317(10):1047-1056. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.1373>>
- (33) SHENNAN A, CRAWSHAW S, BRILEY A. A Randomised Controlled Trial of Metronidazole for the Prevention of Preterm Birth in Women Positive for Cervicovaginal Fetal Fibronectin: The PREMET Study. *BJOG.* 2006;113(1):65-74. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00788.x>>
- (34) NORMAN J, MARLOW N, MESSOW C. Vaginal Progesterone Prophylaxis for Preterm Birth (The OPPTIMUM Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet.* 2016;387(10033):2106-2116. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00350-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00350-0)>
- (35) PATEL S, LUDMIR J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):159-172. <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.001>>
- (36) RESSEGUIE L, HICK J, BRUEN J. Congenital Malformations Among Offspring Exposed in Utero to Progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. *Fertil Steril.* 1985;43(4):514-519. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48490-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48490-6)>
- (37) DA FONSECA E, BITTAR R, CARVALHO M. Prophylactic Administration of Progesterone by Vaginal Suppository to Reduce the Incidence of Spontaneous Preterm Birth in Women at Increased Risk: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind

- Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-424. <<https://doi.org/10.1067/mob.2003.41>>
- (38) HASSAN S, ROMERO R, VIDYADHARI D. Vaginal Progesterone Reduces the Rate of Preterm Birth in Women With a Sonographic Short Cervix: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31. <<https://doi.org/10.1002/uog.9017>>
- (39) ROMERO R, CONDE-AGUDELO A, DA FONSECA E. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations With a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>>
- (40) MEIS P, KLEBANOFF M, THOM E. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Eng J Med.* 2003;348(24):2379-2385. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa035140>>
- (41) BLACKWELL S, GYAMFI-BANNERMAN C, BIGGIO J. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):127-136. <<https://doi.org/10.1055/s-0039-3400227>>
- (42) SMFM. SMFM Statement: Use of 17-alpha Hydroxyprogesterone Caproate for Prevention of Recurrent Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):B16-B18. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.001>>
- (43) JARDE AL, BEYENE O, McDONALD J. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(5):556-567. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>>
- (44) ACOG. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):372-379. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000443276.68274.cc>>
- (45) LUDMIR JO, BERGHELLA V. Cervical insufficiency. In: Gabbe SN, Simpson JL, editor. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies.* 2017.
- (46) LAZAR P, GUEGUEN S, DREYFUS J, RENAUD R, PONTONNIER G, PAPIERNIK E. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(8):731-735. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04841.x>>
- (47) DOR J, SHALEV J, MASHIACH S, BLANKSTEIN J, SERR DM. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced

- ovulation. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;13(1):55-60.  
<<https://doi.org/10.1159/000299484>>
- (48) RUSH RW, ISAACS S, MCPHERSON K, ET AL. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(8):724-730. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04840.x>>
- (49) Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(6):516-523. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15300.x>>
- (50) McDONALD I. Incompetence of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1978;18(1):34-37. <<https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1978.tb00008.x>>
- (51) HARGER J. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980;56(5):543-548.
- (52) BERGHELLA V, ODIBO AO, TO MS, RUST OA, ALTHUISIUS SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-189. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000168435.17200.53>>
- (53) OWEN J, HANKINS G, IAMS JD, ET AL. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.08.015>>
- (54) BERGHELLA V, RAFAEL TJ, SZYCHOWSKI JM, ET AL. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-671. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31820ca847>>
- (55) BERGHELLA V, CIARDULLI A, RUST OA, ET AL. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):569-577. <<https://doi.org/10.1002/uog.17457>>
- (56) SCHEERER LJ, LAM F, BARTOLUCCI L, KATZ M. A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 1989;74(3 Pt 1):408-410.
- (57) HOLMAN M. An aid for cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 1973;42(3):468-469.



- (58) GOODLIN RC. Surgical treatment of patients with hour glass shaped or ruptured membranes prior to the twenty-fifth week of gestation. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165(5):410-412.
- (59) LOCATELLI A, VERGANI P, BELLINI P, ET AL. Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol.* 1999;16(2):73-77. <<https://doi.org/10.1055/s-2007-993839>>
- (60) PEREIRA L, COTTER A, GÓMEZ R, ET AL. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):483.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.041>>
- (61) ALTHUISIUS SM, DEKKER GA, HUMMEL P, ET AL. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):907-910. <[https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00718-x](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00718-x)>
- (62) SAMSON FD, MERRIMAN AL, TATE DL, ET AL. Adjuvant administration of 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in women with three or more second trimester pregnancy losses undergoing cervical cerclage is no more effective than cerclage alone. *J Perinatal Med.* 2018;46(2):155-161. <<https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0074>>
- (63) RAFAEL TM, MACKEEN AD, BERGHELLA V. The effect of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol.* 2011;28(5):389-394. <<https://doi.org/10.1055/s-0031-1272967>>
- (64) SACCONI GM, MARUOTTI GM, GIUDICEPIETRO A, ET AL. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317-2324. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.18956>>
- (65) DUGOFF L, BERGHELLA V, SEHDEV H, ET AL. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):573-579. <<https://doi.org/10.1002/uog.18908>>
- (66) MERCED C, GOYA M, PRATCORONA L, ET AL. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):55.e1-55.e14. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.035>>

- (67) SACCONI G, CIARDULLI A, XODO S, ET AL. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535-1548. <<https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>>
- (68) GOYA M, CALLE M, PRATCORONA L, ET AL. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-152. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>>
- (69) CONDE AGUDELO A, ROMERO R, NICOLAIDES KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42-65. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>>
- (70) LUMLEY J, CHAMBERLAIN C, DOWSWELL T, ET AL. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001055. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd001055.pub3>>
- (71) ACOG. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e221-e229. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003822>>
- (72) McDONALD H, BROCKLEHURST P, GORDON A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000262.pub3>>
- (73) CROWTHER CA, VERKUYL DA, ASHWORTH MF, ET AL. The effects of hospitalization for bed rest on duration of gestation, fetal growth and neonatal morbidity in triplet pregnancy. *Acta Genet Med Gemellol.* 1991;40(1):63-68. <<https://doi.org/10.1017/s0001566000006735>>
- (74) ROMAN A, ZORK N, HAERI S, ET AL. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):902.e1-902.e11. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.047>>



# Mortalidad fetal

**ALFREDO URANGA**

ESPECIALISTA UNIVERSITARIO EN OBSTETRICIA Y MEDICINA PERINATAL (UNLP)

CÁTEDRA LIBRE DE LA SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La muerte fetal intrauterina es un evento devastador, tanto para la familia como para el equipo médico. Es un momento muy amargo que nos descoloca y nos pone en una realidad no esperada. Para la familia, especialmente para la madre, la muerte de un hijo provoca un enorme sentimiento de pérdida y muchas veces de culpabilidad. Más importante aún, es un evento tan calamitoso que tiene un impacto psicológico enorme, poniendo a prueba la relación médico-paciente y entre familiares, además de aquellas establecidas entre usuarios-clientes con proveedores y prestadores de salud. Para el médico constituye un gran desafío el explicar el evento adverso actual y prevenir uno futuro.

## Palabras clave

Mortalidad fetal; feto muerto.

En las últimas décadas la mortalidad infantil ha descendido en gran parte de los países del mundo. El componente de la mortalidad infantil que más se ha reducido es el correspondiente al período post-neonatal (de los 28 a los 365 días de vida), gracias al control de las enfermedades inmunoprevenibles y la desnutrición. Si bien hay heterogeneidad entre los países, el componente neonatal de la mortalidad infantil ha sido más difícil de reducir y además de la prematurez y el bajo peso, las anomalías congénitas pasaron a tener un mayor peso relativo. En el año 2016, Argentina notificó 7.093 defunciones de menores de 1 año, con una tasa de mortalidad infantil de 9,7 cada 1.000 nacidos vivos. Las defunciones infantiles debidas a anomalías congénitas en ese período fueron 1.919 y explicaron más del 27 % de las defunciones infantiles totales.

La muerte fetal intrauterina es un evento devastador, tanto para la familia como para el equipo médico. Es un momento muy amargo que nos descoloca y nos pone en una realidad no esperada. Para la familia, especialmente para la madre, la muerte de un hijo provoca un enorme sentimiento de pérdida y muchas veces de culpabilidad. Más importante aún, es un evento tan calamitoso que tiene un impacto psicológico enorme poniendo a prueba la relación médico-paciente, y entre familiares, además de aquellas establecidas entre usuarios/clientes con proveedores y prestadores de salud. Para el médico constituye un gran desafío el explicar el evento adverso actual y prevenir uno futuro. Cuando los controles prenatales han sido adecuados y los exámenes de laboratorio están dentro de los parámetros normales, es difícil anticipar este final y menos comprender la génesis de dicho desenlace y, por tanto, definir estrategias futuras que garanticen un resultado distinto en el embarazo siguiente.

El 98 % de los aproximadamente 2,6 millones de mortinatos anuales ocurren en países con poder adquisitivo medio bajo. Prácticamente la

mitad de las muertes ocurren durante el trabajo de parto y el nacimiento inmediato. La mayoría de estas muertes son consecuencia de problemas que podrían ser evitados si existiera un buen control sanitario de la maternidad, que incluya la prevención y tratamiento de infecciones durante el embarazo y otros problemas de salud directamente relacionados al embarazo como hipertensión, obesidad, diabetes, mal progreso de peso del bebé.

Las anomalías congénitas constituyen la primera causa de mortalidad feto-neonatal en países desarrollados, quedando como segunda o tercera causa en países de Latinoamérica. Al evaluar la mortalidad neonatal temprana, esta resulta 23 veces mayor en malformados que en recién nacidos sanos.

La muerte de un bebé antes del nacimiento conlleva una carga pesada para la familia y la sociedad. Es una tragedia para la familia y puede tener efectos prolongados no sólo en lo psicológico sino también en el aspecto social. Resulta evidente que el comportamiento del equipo de salud que incluye médicos, parteras, psicólogo y en general el personal sanitario involucrado en el seguimiento de la mujer embarazada, es crucial y puede contribuir enormemente para aliviar el trauma vivido por los padres. Es obvio que el impacto negativo de esta gran pérdida va a ser menor si los padres son atendidos en un servicio de maternidad respetuoso y con experiencia en brindar soporte para contener el enorme dolor que produce la pérdida del bebé antes de su nacimiento. Es por ello que es muy importante la actitud de todos aquellos cercanamente relacionados con los padres durante ese trágico evento. La muerte fetal es estigmatizada y usualmente los padres se sienten culpables. Asimismo, la muerte de un bebé no sólo afecta primordialmente al entorno cercano,

sino que el impacto negativo de este evento afecta también a aquellos dedicados al cuidado del niño y a la sociedad en su conjunto.

La mayoría de las muertes fetales son prevenibles a través de un adecuado cuidado de la salud durante del embarazo, el parto y el inmediato control del recién nacido. Las medidas preventivas necesarias para evitar las muertes fetales deben formar parte de un programa de salud pública de control del embarazo y del recién nacido. Es claro que mejorando el control de salud durante la maternidad se logran beneficios al menos a cuatro niveles. Efectivamente, ayuda no sólo a prevenir las muertes fetales, de recién nacidos y maternas, sino también a mejorar el desarrollo global de los recién nacidos. Las inversiones financieras que los gobernantes y otros contribuyentes/filántropos hacen mejorando un solo ítem en salud y obteniendo cuatro beneficios simultáneos se conocen como *cuádruple retorno* y eso es lo que se obtiene al mejorar la salud durante la maternidad.

Por tal motivo realizamos una revisión retrospectiva de la base de datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Objetivo del estudio: fue analizar la mortalidad fetal en la región latinoamericana. Fetos muertos pertenecientes a maternidades de la red ECLAMC evaluados desde 1982-2018. Datos provenientes del resumen mensual de nacimientos y ficha ECLAMC mensual. Con una población analizada de 6.267.562 nacidos, de los cuales 6.121.539 fueron nacidos vivos y 146.142 fueron nacidos muertos. Frecuencia de mortalidad fetal de 2,33 %.

TOTAL DE NACIDOS	TOTAL DE NACIDOS VIVOS	TOTAL DE NACIDOS MUERTOS	PORCENTAJE DE MORTALIDAD FETAL
6.267.562	6.121.539	146.142	2,33 %

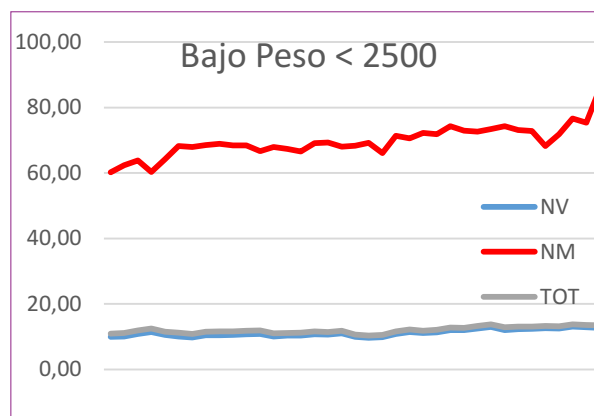


FIGURA 1

El aporte del bajo peso al nacer (BPN) a la mortalidad fetal en los años 1982 fue de 60 %, manteniéndose en estas cifras con un aumento en los últimos años 2018, en 71 %. El BPN es un indicador, que es usado por Naciones Unidas como desarrollo social de los pueblos, el cual describe el grado de inequidad de nuestra región (FIGURA 1).

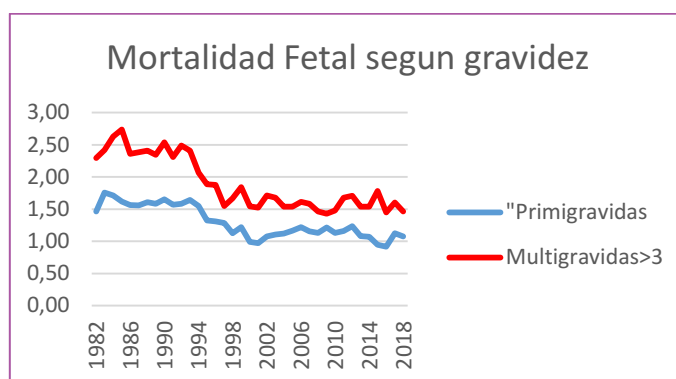


FIGURA 2

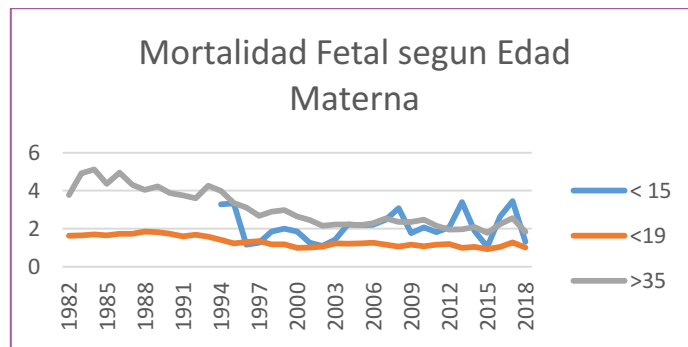


FIGURA 3

La edad materna de más de 35 años muestra una frecuencia de muerte fetal más alta que a edades menores. Las mujeres multíparas, más de tres nacimientos, muestran una tendencia a un mayor riesgo de muerte fetal a lo largo de los años, variables estas que van juntas, aumento de edad y numero de gravidez (FIGURA 2). Esto en el asesoramiento preconcepcional debe quedar establecido como objetivo de prevención (FIGURA 3).

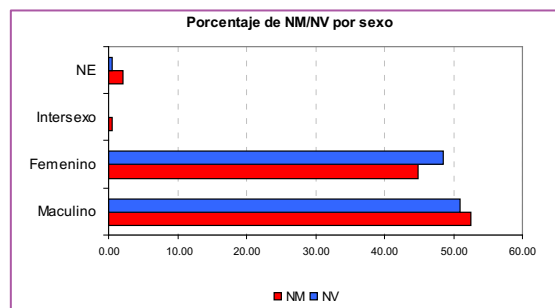


FIGURA 4

El sexo fetal masculino muestra una tendencia de morir mayor al femenino. Hecho que se repite en otros periodos de la vida. Se ve en los gemelares la misma tendencia, en ellos la mortalidad es mayor que en los simples, presentando mayor mortalidad los masculinos sobre los femeninos (FIGURA 5).



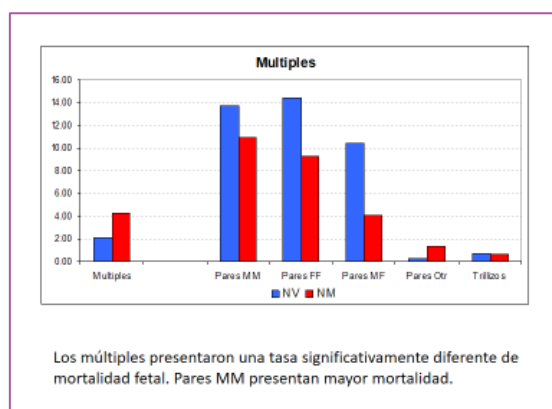


FIGURA 5

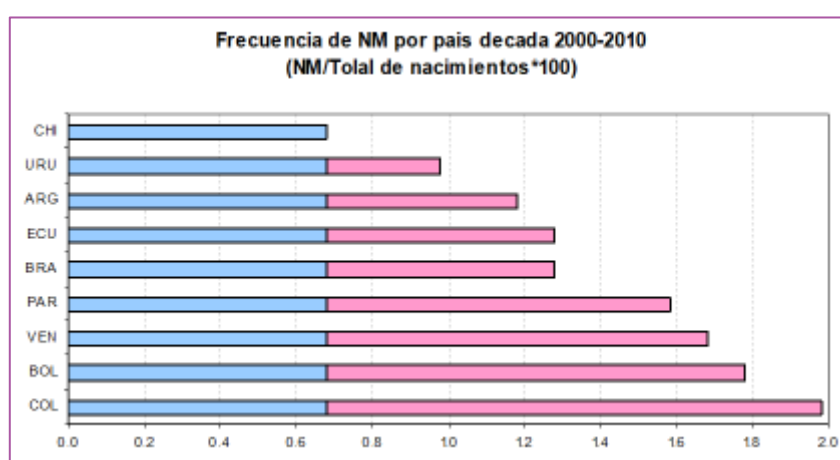


FIGURA 6

El último análisis fue tomar a Chile como país con el mejor indicador, comparado con el resto de maternidades latinoamericano, mostrando los esfuerzos que se deberían realizar para acercarse al indicador chileno.

## Conclusión

La epidemiología de malformaciones congénitas es compleja y en su gran mayoría de causa multifactorial, interactuando factores ambientales y genéticos. La variación de la frecuencia temporal y/o espacial puede estar relacionada con cambios en los métodos de averiguación (mayor detección

por la incorporación de nueva tecnología), cambios demográficos de factores de riesgo asociado a una malformación específica (edad materna avanzada y síndrome de Down), poblaciones con mayor susceptibilidad genética en la ocurrencia del defecto (poblaciones amerindias y labio leporino), o causas desconocidas. A pesar de ello, más de la mitad de las malformaciones congénitas son evitables a través de medidas de prevención primaria de bajo costo y de simple implementación.



# Preeclampsia y síndrome HELLP

**LILIANA SUSANA VOTO**

**NICOLÁS A. BASANTA**

**GERALDINE N. VOTO**

**MOISÉS GABRIEL ZEITUNE**

DEPARTAMENTO MATERNO INFANTO JUVENIL

HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS «DR. JUAN A. FERNÁNDEZ»

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

Las diferentes formas clínicas de la hipertensión arterial en el embarazo (hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y sus formas más severas, HELLP y eclampsia), conllevan un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por lo tanto, el diagnóstico y el reconocimiento temprano de los factores de riesgo y los marcadores clínicos, físicos y químicos, en especial de las formas clínicas más severas, PE, eclampsia y HELLP, son fundamentales para prevenir la morbi-mortalidad materna y fetal. Las alteraciones fisiopatológicas características de la PE se manifiestan tanto a nivel local (placentación defectuosa y perfusión placentaria reducida) como a nivel sistémico (desequilibrio angiogénico y función del endotelio vascular alterada). El desequilibrio angiogénico es un sello distintivo de la PE, y los marcadores angiogénicos están siendo considerados herramientas efectivas para el diagnóstico temprano y el pronóstico de los embarazos afectados. Se ha recomendado la aspirina como terapia preventiva para la PE de pretérmino, y se están explorando las estatinas como otra intervención farmacológica potencial para el tratamiento

de la PE, el síndrome antifosfolípido y otras complicaciones obstétricas que presentan desequilibrio angiogénico. La mayoría de los tratamientos con drogas antihipertensivas que se utilizan en la actualidad son sintomáticos y controvertidos; no curan la enfermedad y tienen como objetivo principal prevenir o reducir el riesgo materno y fetal. Existe un acuerdo general, sin embargo, que la hipertensión grave debe tratarse con fármacos antihipertensivos, pero todavía hay debates sobre los objetivos del tratamiento. La inducción del parto está indicada en embarazos viables en los que no se logra el control de la presión arterial con tres fármacos de primera línea en dosis completas.

## Palabras clave

Preeclampsia; HELLP; emergencia hipertensiva; fisiopatología; factores de riesgo; detección precoz; prevención; tratamiento.

## Introducción

Las diferentes formas clínicas de la hipertensión arterial en el embarazo (hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y sus formas más severas, HELLP y eclampsia) conllevan un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por lo tanto, el diagnóstico y el reconocimiento temprano de los factores de riesgo y los marcadores clínicos, físicos y químicos, en especial de las formas clínicas más severas, preeclampsia (PE), eclampsia y HELLP, son fundamentales para prevenir la morbi-mortalidad materna y fetal, e iniciar los tratamientos preventivos y sintomáticos cuanto antes.

## Epidemiología y factores de riesgo

A nivel mundial, la incidencia de PE oscila entre el 2 y el 10 % de los embarazos, pero la incidencia de PE es siete veces mayor en los países en desarrollo (2,8 % de los nacidos vivos) que en los países desarrollados (0,4 %).<sup>(1, 2)</sup> Por otro lado, la incidencia de eclampsia en los países en desarrollo varía ampliamente, desde 1/100 a 1/1700 embarazos.<sup>(3)</sup> Tanto la epidemiología como los factores de riesgo difieren en la PE temprana (EOPE, de las siglas del inglés *early-onset preeclampsia*) y la tardía (LOPE, de las siglas del inglés *late-onset preeclampsia*): la prevalencia de EOPE se estima en 0,3 % y LOPE de 0,6-1,5 %. Además, la edad gestacional también se relaciona con la incidencia, la curva de aparición de EOPE asciende hasta el final del embarazo, con una tendencia más abrupta a partir de la semana 34 de gestación.<sup>(4)</sup>

Entre los factores de riesgo encontrados en pacientes con EOPE, podemos mencionar el antecedente de PE, primigesta, raza afroamericana, hipertensión crónica y anomalías congénitas. Por otro lado, las pacientes con diabetes, antecedentes familiares de PE, edad materna menor de 20 o mayor de 40 años, multiparidad, obesidad, diabetes gestacional, anemia materna, tabaquismo, aumento de peso excesivo durante el embarazo y síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de LOPE.<sup>(5)</sup> El tabaquismo fue citado sorprendentemente como un factor protector, así como ciertos factores dietéticos.<sup>(4-6)</sup> Aunque hubo alguna evidencia previa de un aumento en su prevalencia, no hubo diferencias significativas en la prevalencia entre mujeres mayores de 45 años y menores de 45 años,<sup>(7)</sup> como tampoco en las tratadas con técnicas de reproducción asistida o para nulíparas.<sup>(8)</sup>

## Fisiopatología

Describiremos los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la PE por ser el trastorno hipertensivo del embarazo más estudiado, y el que mejor describe las distintas vías involucradas. En este sentido, se han implicado varias vías genéticas, estructurales y metabólicas en la patogénesis de la PE, incluida la remodelación de las arterias espiraladas, oxigenación placentaria, óxido-reducción, tolerancia inmunológica en la interfaz materno-fetal y el desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos.

Las alteraciones fisiopatológicas características de la PE se manifiestan tanto a nivel local (placentación defectuosa y perfusión placentaria reducida), como a nivel sistémico (desequilibrio angiogénico y disfunción del endotelio vascular). Estos cambios aumentan la sensibilidad endotelial a las sustancias vasopresoras, la actividad plaquetaria y la trombogénesis. La perfusión placentaria reducida aumenta el estrés oxidativo, mientras que el endotelio vascular materno y fetal anómalo conduce a una deficiencia vasodilatadora de prostaciclina. El aumento del estrés oxidativo y el déficit de prostaciclina y óxido nítrico da como resultado una disfunción del endotelio vascular, lo que daña otros órganos como la placenta, los riñones, el hígado, el páncreas, los pulmones, el cerebro y el sistema hematopoyético. Así, los diferentes signos clínicos de la PE derivan de la disfunción de todos estos órganos, y la hipertensión arterial sería, por lo tanto, la respuesta homeostática de la unidad fetoplacentaria a estas alteraciones, por lo que debería considerarse una consecuencia más que una causa de la enfermedad<sup>(9-13)</sup> (FIGURA 1).

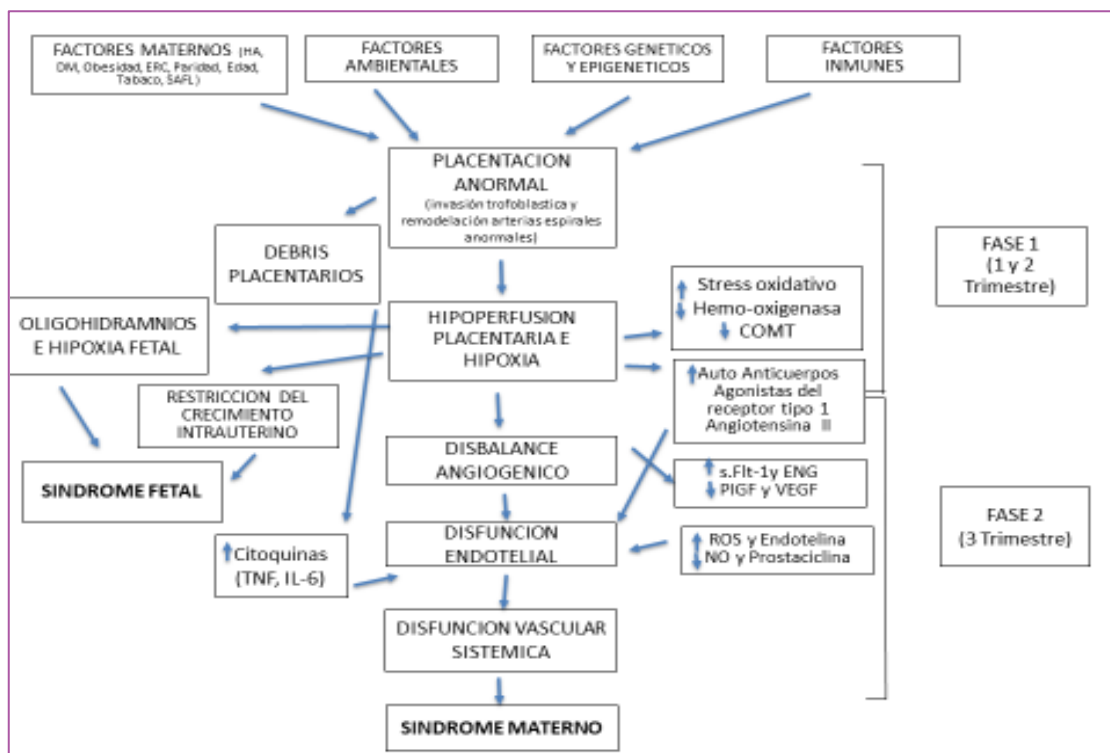


FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

ABREVIATURAS: TNF: FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ; COMT: CATECOL OXIGENO METIL TRANSFERASA; sFLT-1: TIROSIN KINASA-1 SOLUBLE SIMIL FMS; ENG: ENDOGLIN; PIGF: FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO; VEGF: FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR; ROS: ESPECIES REACTIVAS AL OXIGENO; NO: OXIDO NITRICO

## Diagnóstico y predicción temprana

El diagnóstico temprano tiene implicancias importantes para la salud a largo plazo de la madre y el recién nacido, ya que la PE se asocia con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares en el futuro. Sin embargo, dados los múltiples factores que conducen a la PE, ha sido difícil desarrollar una única prueba que sea al mismo tiempo predictiva, sensible y específica, segura, simple, económica y apropiada para el paciente. En consecuencia, la decisión de implementar medidas profilácticas en determinadas pacientes, es decir, calcio o aspirina (eventualmente estatinas) debe basarse en la presencia de factores de riesgo derivados de enfermedades preexistentes, de su historia obstétrica o de su gestación actual, asociados a un mayor riesgo de hipertensión en

el embarazo. La PE ha sido considerada una hipertensión de nueva aparición después de la semana 20 de gestación combinada con proteinuria  $\geq 300$  mg por día. Sin embargo, debido a la heterogeneidad del trastorno, recientemente se han introducido nuevos criterios de diagnóstico. Así, la proteinuria ha sido cuestionada como criterio exclusivo para el diagnóstico, y de acuerdo con los dos nuevos criterios diagnósticos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>(14)</sup> y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP)<sup>(15)</sup>, la hipertensión de nueva aparición en ausencia de proteinuria pero combinada con complicaciones hematológicas, insuficiencia renal, deterioro de la función hepática, síntomas neurológicos o disfunción uteroplacentaria también cumplen los criterios diagnósticos de PE.

De acuerdo con las directrices actuales, no existe una prueba o un conjunto de pruebas que puedan predecir precozmente el desarrollo de todos los casos de PE; sin embargo, una combinación de factores de riesgo maternos, PA, niveles de factor de crecimiento placentario (PlGF) y Doppler de la arteria uterina puede seleccionar mujeres que pueden beneficiarse de 150 mg/día de aspirina para prevenir la PE de pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) pero no la PE a término.<sup>(14, 15)</sup> Estas pautas actuales también desalientan el uso clínico de rutina de pruebas como el cociente sFlt-1/PlGF para la PE, que deben continuar para ser evaluadas en el contexto de ensayos clínicos.<sup>(14, 15)</sup> Sin embargo, la guía de diagnóstico de NICE 2016<sup>(16, 17)</sup> recomendó que el inmunoensayo Elecsys para el cociente sFlt-1/PlGF, o la prueba Triage PlGF, se utilice con una evaluación clínica estándar para ayudar a descartar la PE proteinúrica o la PE que requieran parto en los próximos siete días (para la relación sFlt-1/PlGF) o catorce días (para Triage PlGF) en mujeres con sospecha de PE entre las 20 y 34 + 6 semanas de gestación. Esta recomendación se basó principalmente en dos



estudios multicéntricos de mujeres con una definición amplia de presunta PE con < 34 + 6 semanas de gestación: el estudio PROGNOSIS (Estudio de predicción de resultados a corto plazo en mujeres embarazadas con sospecha de PE) y el estudio PELICAN (Factor de crecimiento placentario plasmático [PLGF] en el diagnóstico de mujeres con PE que requieren parto en catorce días).<sup>(17)</sup> Las guías del ISSHP recomiendan el modelo PIERS (del inglés *PE Integrated Estimate of Risk*), como un complemento útil en la evaluación inicial de mujeres con PE, cuyo objetivo es predecir la probabilidad de un resultado materno adverso grave, utilizando variables recopiladas de 0 a 48 horas después del ingreso con PE.<sup>(15)</sup> De manera similar, la PREP Collaborative Network (*Prediction of Complications in Early-Onset PE*) publicó modelos de pronóstico que ayudan a predecir el riesgo general de las mujeres con PE establecida de experimentar una complicación mediante regresión logística (PREP-L) y para predecir el tiempo hasta la aparición de un resultado materno adverso por la PE utilizando un modelo de supervivencia (PREP-S).<sup>(18)</sup>

## Aspectos clínicos

### Síndrome materno y síndrome fetal

En el ámbito clínico, nos enfrentamos a tres situaciones diferentes: a) mujeres que tienen hipertensión crónica que se embarazan; b) embarazadas que presentan hipertensión gestacional pura, sin impacto clínico ni fetal, y c) embarazadas con PE, que es siempre grave, porque impacta simultáneamente a la madre y al feto poniendo en riesgo a ambos, y que puede ocurrir en una paciente normotensa o con hipertensión crónica o gestacional (en ese caso hablamos de PE sobreimpuesta).

La hipertensión severa es una enfermedad con alto impacto endotelial, por lo que afecta sistémicamente tanto a la madre como al feto, presentando dos síndromes bien diferenciados: el *síndrome materno* que en sus formas severas puede presentar elevación de los niveles de presión arterial, daño hepático y neurológico (síndrome HELLP). Por otro lado, el *síndrome fetal* se expresa por un trastorno del crecimiento y cambios en la hemodinámica fetal, evidenciado por una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), oligohidramnios e hipoxia fetal, con alto impacto en la supervivencia fetal neonatal. Por lo tanto, debemos manejar dos síndromes diferentes: un síndrome materno y un síndrome fetal que a menudo no progresan simultáneamente: a veces podemos controlar razonablemente la enfermedad en la madre, pero no podemos controlar el síndrome fetal, en otras situaciones el impacto fetal no es tan severo, pero la madre entra en emergencia por hipertensión o, en un escenario más complicado, tanto la madre como el feto están en serios problemas y no podemos controlar la enfermedad.<sup>(19)</sup>

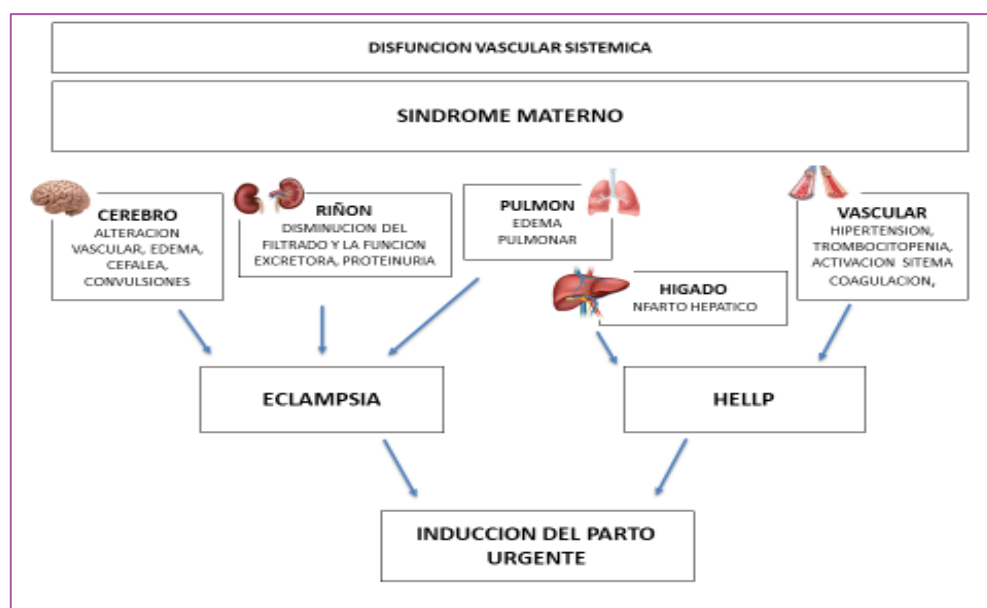


FIGURA 2. SÍNDROME MATERNO

## Evaluación clínica: preeclampsia temprana y tardía

La peculiaridad de la existencia de esos dos síndromes, materno y fetal, que pueden no aparecer en simultáneo, nos puede enfrentar a situaciones clínicas diferentes: a) morbilidad materna severa con un impacto fetal medio; b) feto muy impactado con síndrome materno manejable; c) ambos, madre y feto en condiciones relativamente buenas, o d) madre y feto en muy malas condiciones. Así, necesitaremos evaluar permanentemente el riesgo tanto de la madre como del feto, eligiendo entre conductas intervencionistas o expectantes, según el riesgo de la madre, o cuando un estudio Doppler marque una alteración de la hemodinámica del feto de 28 semanas o más de gestación con riesgo importante y muerte intrauterina inminente, nos obligan a pensar en inducir la interrupción electiva del embarazo y conseguir una mejor supervivencia en el ámbito de la neonatología. Cuando el riesgo es igualmente alto para la madre como para el feto, se impone la interrupción electiva del embarazo, tomando medidas preventivas de maduración pulmonar fetal.

Otra forma de diferenciar si la PE afectará la salud de la madre más que la del feto es identificar los casos de PE de inicio temprano y diferenciarlos de los de inicio tardío o de manifestaciones clínicas tardías: la EOPE, aunque de menor frecuencia que la LOPE, se asocia con la tasa más alta de complicaciones maternas tanto a corto como a largo plazo y con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Si bien la LOPE se asocia a una menor incidencia de morbilidad grave, su mayor frecuencia y el hecho de que en mayor proporción afecte a mujeres con patologías previas, no hace menos importante su predicción.

En la EOPE, el síndrome fetal predomina sobre el materno, presentando hipoflujo placentario, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro iatrogénico y muerte perinatal. En la ecografía,

además de las características de restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios, encontraremos signos de redistribución del flujo en el Doppler fetal, y alteración de la pulsatilidad de las arterias uterinas. A nivel de la anatomía patológica placentaria, los hallazgos incluyen disminución del volumen placentario, trombosis y aterosclerosis vascular, entre otros.

En la LOPE, sin embargo, el síndrome materno predomina sobre el síndrome fetal: presenta un trastorno constitucional materno subyacente, donde se imponen obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y diabetes gestacional, y a menudo con placenta normal, sin evidencia clara de aterosclerosis o signos de hipoperfusión, volumen placentario normal o mayor de lo esperado, crecimiento fetal normal, arterias uterinas y umbilicales normales bajo evaluación Doppler, peso del recién nacido adecuado o ligeramente elevado al nacer y resultados maternos y neonatales más favorables.

Si bien la interrupción del embarazo es la forma en que la PE inicia su etapa de involución o reversión de los síntomas, actualmente la conducta expectante en los casos de EOPE con afectación materna y fetal severa han sido prometedores y se ha antepuesto a la conducta activa temprana. El objetivo es reducir las complicaciones neonatales derivadas de la prematuridad iatrogénica —síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, aumento de la mortalidad neonatal— y, a la vez, evitar que la gestante sufra aparición del síndrome HELLP, desprendimiento de placenta normoinserta, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.

La decisión de pasar de la conducta expectante a la inducción del parto depende del seguimiento continuo y la evaluación en tiempo real de los resultados del examen físico, laboratorio y Doppler tanto de la madre como del feto. El comportamiento expectante incluye sulfato de magnesio,

tratamiento antihipertensivo, glucocorticoides para la maduración, monitorización continua de la PA, análisis de laboratorio de rutina y Doppler fetal frecuente. Las indicaciones maternas para la inducción del trabajo de parto durante el manejo expectante incluyen: complicaciones maternas importantes, muerte fetal, eclampsia, desprendimiento de placenta, dolor de cabeza persistente o intenso, aumento de la proteinuria, dolor abdominal superior, alteraciones de la visión dos horas después de controlar la eclampsia, diagnóstico de síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca, ascitis masiva, derrame pleural, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda e hipertensión grave no controlada. Para determinar la interrupción del embarazo en este grupo, en lugar de los niveles de proteína en orina de 24 horas o los niveles de creatinina sérica, se utiliza la medición de la albúmina plasmática y la identificación de hidrotórax. Los marcadores fetales para la interrupción del embarazo pueden incluir desaceleraciones no reactivas de la monitorización fetal o disminución de la variabilidad, restricción intrauterina severa, ecografía Doppler-color con ausencia de velocidad telediastólica de la arteria umbilical fetal, oligohidramnios severo, o falta de crecimiento durante dos semanas.<sup>(19, 20)</sup>

La estrategia expectante resulta en una prolongación del embarazo en un promedio de alrededor de 19 días y en un 80 % de los recién nacidos vivos con una edad gestacional promedio al nacer de 27,6 semanas y con un peso promedio al nacer de 1.582 g. La mortalidad neonatal de los recién nacidos vivos es del 14,5 %, que se asocia con la edad gestacional y el peso al nacer: las muertes fetales ocurren alrededor de las 26/27 semanas con un peso promedio al nacer de 850 g. Los resultados maternos y perinatales obtenidos considerando el parto inmediato o el manejo expectante parecen depender también tanto del rango de edad gestacional (< 34

semanas y entre 34-37 semanas), como de la elección del momento del parto: antes de las 34 semanas de embarazo los resultados maternos fueron similares, pero los resultados perinatales fueron significativamente peores cuando ocurrió el parto inmediato. Sin embargo, entre las 34-37 semanas de gestación, la progresión a enfermedad materna grave fue ligeramente mayor entre las mujeres que se sometieron a un manejo expectante, logrando mejores resultados perinatales.<sup>(21)</sup>

La morbimortalidad perinatal y materna podría ser diferente en pacientes diagnosticadas de EOPE o LOPE: en pacientes con EOPE el síndrome fetal es más frecuente y más severo, presenta lesiones placentarias severas en las primeras semanas de embarazo y resultados perinatales más adversos. Alrededor del 3 % de la decisión de interrumpir el embarazo en el EOPE se debió a causas fetales, y el 34 % de ese 3 %, al evidenciar alteraciones en la velocimetría Doppler. La tasa de cesáreas fue del 88,9 %; el tiempo de hospitalización posparto fue significativamente mayor en el EOPE y el resultado perinatal fue significativamente peor en las pacientes con EOPE: el 89,66 % de los recién nacidos ingresaron a unidades de cuidados intensivos, el 32,76 % de los recién nacidos presentaron bajo peso al nacer mientras que la mortalidad perinatal y neonatal ascendió al 8,62 %.

Por otro lado, la LOPE, que se caracteriza por alteraciones maternas en el tercer trimestre, tiene un impacto secundario en la salud fetal, pero menos frecuente y menos grave: 91 % de embarazos interrumpidos fueron por causas maternas (proteinuria incontrolada 45 % y 28 % por la hipertensión no controlada) y la tasa de cesáreas fue del 63 %. En cuanto a los resultados perinatales, el 19,05 % de los lactantes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, el 6,61 % de los recién nacidos lo hizo con

bajo peso al nacer, con el 17,14 % de prematuridad en este grupo, sin muertes perinatales.<sup>(21)</sup>

De acuerdo con las guías clínicas de la ACOG,<sup>(14)</sup> se recomienda el parto en lugar de la conducta expectante en mujeres con hipertensión gestacional o PE sin gravedad, con 37 0/7 semanas de gestación, o en mujeres con hipertensión gestacional o PE grave diagnosticada a las 34 semanas o más después de la estabilización clínica de la madre, o en pacientes con trabajo de parto o rotura prematura de membranas. No es necesario realizar maduración pulmonar fetal en estos casos si se permite la evolución espontánea del trabajo de parto y actuar en consecuencia.

Las pautas del ACOG sobre el manejo expectante de la PE grave antes de las 34 semanas de gestación recomiendan tomar este comportamiento con base en criterios estrictos para la selección de la salud materna y fetal, con los recursos adecuados para la atención materna y neonatal. Dado que el manejo expectante tiene como objetivo proporcionar un beneficio neonatal a expensas del riesgo materno, no se recomienda el manejo expectante cuando el pronóstico feto-neonatal es ominoso. Durante el manejo expectante, se recomienda la interrupción del embarazo en cualquier momento cuando haya evidencia de deterioro de la salud materna o fetal.<sup>(14)</sup>

Finalmente, nos gustaría destacar al menos tres puntos controvertidos que surgen en las pacientes con LOPE y la decisión de interrupción del embarazo y la responsabilidad de cada equipo tratante:

- No hay certeza si el parto inmediato planificado o el manejo expectante tengan mejores resultados maternos y neonatales si la PE se desarrolla entre las 34 y 37 semanas de embarazo.
- El parto debe inducirse entre las 34 y 37 semanas de gestación si una mujer desarrolla hipertensión severa refractaria, presenta

índices hematológicos o bioquímicos alterados y evidencia de compromiso fetal u otros indicadores de PE severa.

- Se debe brindar siempre información precisa a las mujeres con PE y sus familiares para que estén alerta ante nuevos síntomas de empeoramiento materno y movimientos fetales que pueden disminuir o estar ausentes en casos de severidad.

En resumen: para mejorar los resultados perinatales, cuando no exista evidencia de compromiso materno severo o parámetros que indiquen compromiso fetal —especialmente antes de las 34 semanas— se debe monitorear cuidadosamente el embarazo y posponer el parto. Entre las 34 y 37 semanas, la decisión sobre el momento del parto debe compartirse con la mujer embarazada y su familia, luego de brindar información clara sobre los riesgos y resultados adversos asociados con la PE y la prematuridad.

Las diferencias entre EOPE y LOPE se resumen en la **TABLA 1**.

	EOPE	LOPE
<b>Incidencia</b>	0,38 %	2,72 %
<b>Prevalencia</b>	5-20 %	75-80 %
<b>Factores de riesgo</b>	Edad materna avanzada Soltera Afro-americana Nulípara Muerte fetal y neonatal Tabaquismo	Hipertensión crónica Diabetes Tratamiento de fertilidad Feto masculino Tabaquismo



	EOPE	LOPE
<b>Biomarcadores</b>		
PIGF	↓	↓
S/fit1	↑ ↑	↑
ENG	↑	↑
Tie-2	↓	↓
VEGFR	↑ ↑	↑
PP13	↓ ↓	↓
Endostatin	↑	ND
sFLT1	↑	ND
sENG	↑	ND
<b>Predicción</b>	Disminución del PIGF en el segundo trimestre, cociente sFit-1/PIGF entre semanas 26-28	Elevada sFit-1 sérica en el primer trimestre
<b>Morbilidad</b>	Alta	Baja
<b>Madre</b>	Disfunción orgánica múltiple Evolución materna adversa	Buena evolución condicionada por condiciones previas
<b>Feto</b>	RCIU, bajo peso al nacer, muerte perinatal	Peso y crecimiento normales o peso elevado, macrosomía
<b>Placenta</b>	Reducción del volumen placentario	Placentación normal, volumen placentario normal o elevado
<b>Arterias uterinas</b>	Aumento de la resistencia	Resistencia normal o levemente aumentada
<b>Recurrencia</b>	Alta	Baja

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE EOPE Y LOPE

ABREVIATURAS: sFLT-1: TIROSIN KINASA-1 SOLUBLE SIMIL FMS; ENG: ENDOGLINA; sENG, ENDOGLINA SOLUBLE; PIGF: FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO; VEGFR: RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR; TIE-2: RECEPTOR DE TIROSIN KINASA; PP13: PROTEINA PLACENTARIA 13; RCIU: RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

## Prevención

El término prevención se refiere no solo a la prevención primaria (detener el desarrollo de la enfermedad) sino también al acto de revertir o ralentizar el proceso de la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente (prevención secundaria). La prevención primaria se logra sólo si se reconoce la causa de la enfermedad y luego se previene o manipula; por lo tanto, tal enfoque no es factible para la hipertensión del embarazo ya que se desconoce su etiología. Si bien se han propuesto diversas intervenciones con propósitos de prevención secundaria (intervenciones del estilo de vida, reducción de la actividad física y el estrés, intervenciones dietéticas: dieta baja en sodio; energizantes, proteínas, magnesio, zinc, calcio, vitamina, ácido linoleico y suplementos de aceite de pescado, etc.), la mayoría no reúnen resultados clínicos que permitan su implementación,<sup>(22-28)</sup> por lo que nos limitaremos a describir sólo las intervenciones farmacológicas como la de los suplementos de sales del calcio, la aspirina y más recientemente las estatinas, que han demostrado alguna utilidad para prevenir la PE.

**Suplementos de sales de calcio:** un meta-análisis de catorce estudios clínicos controlados pero heterogéneos en los que participaron un total de 1.218 mujeres embarazadas, que recibieron una suplementación diaria de 1,5 a 2 g de calcio o placebo, mostró una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, con un OR para la PE de 0,38 (IC del 95 %: 0,22-0,65), en comparación con el grupo de control. El mismo análisis también demostró que existe una tendencia hacia una menor incidencia de partos prematuros, RCIU y muerte perinatal.<sup>(29)</sup> Casi todos estos estudios incluyeron poblaciones con una dieta baja en calcio, lo que explicaría por qué un estudio controlado aleatorizado similar del uso de un suplemento de calcio diario de 2 g en embarazadas nulíparas sanas desde la semana

21 hasta el parto, realizado en Estados Unidos, no difirió por el uso de placebo.<sup>(30)</sup> En resumen, los suplementos de calcio parecen ser eficaces sólo en mujeres embarazadas de alto riesgo con una baja ingesta de calcio en la dieta en comunidades con bajos ingresos. Hasta el momento, no se han demostrado efectos beneficiosos sobre los resultados perinatales.

**Aspirina:** en la actualidad, las principales guías de sociedades médicas sobre el uso de aspirina para la prevención de la PE difieren en la dosis de aspirina recomendada —81 mg ACOG,<sup>(14)</sup> 75 mg NICE y OMS,<sup>(16)</sup> 75-162 mg SOGC<sup>(31)</sup>—, pero todas las recomendaciones coinciden en que los tratamientos deben iniciarse precozmente entre las 12 y 16 semanas de gestación. Quizás el hallazgo principal del ensayo ASPRE<sup>(32)</sup> es que la aspirina iniciada entre las 11-14 semanas de gestación de alto riesgo de PE pretérmino tiene el efecto máximo en la reducción de la incidencia de PE sin efecto sobre el resultado neonatal o los eventos adversos de la aspirina. La evidencia actual respalda la recomendación de profilaxis con aspirina en dosis bajas (75-150 mg/día, según las diferentes guías) en mujeres con alto riesgo de PE y debe iniciarse de manera óptima antes de las 16 semanas y continuar diariamente hasta 10 días antes de la finalización del embarazo. También se debe considerar la profilaxis con aspirina en dosis bajas para mujeres con más de uno de varios factores de riesgo moderado de PE. En ausencia de factores de alto riesgo de PE, la evidencia actual no respalda el uso de aspirina profiláctica en dosis bajas para la prevención de la pérdida temprana del embarazo, la restricción del crecimiento fetal, la muerte fetal o el parto prematuro. Además, a la hora de utilizar aspirina como profilaxis, será necesario considerar en detalle tanto el mecanismo de acción de la aspirina, la dosis óptima, el momento adecuado para iniciar el tratamiento, la cronoterapia y los factores que pueden inducir resistencias y falta de adherencia al tratamiento.

El protocolo de tratamiento preventivo recomendado se puede resumir de la siguiente manera:

**I.** Administración diaria de 150 mg de aspirina diaria, desde la semana 12 hasta 10 días antes del parto en mujeres embarazadas con (a) antecedentes de PE grave o eclampsia antes de las 32 semanas de gestación; (b) antecedentes de restricción del crecimiento fetal, con o sin PE, debido a la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario; (c) familiar cercano (madre o hermana) con antecedentes de PE/eclampsia; (d) hipertensión crónica grave y/o enfermedad renal.

**II.** Administración diaria de 1,5-2 g de suplemento de calcio elemental en mujeres de alto riesgo —seleccionadas como se describió anteriormente— y con una baja ingesta de calcio en la dieta, evaluada en función de su consumo de leche y otros productos lácteos.

**Estatinas:** las estatinas estuvieron contraindicadas en el embarazo y la lactancia debido a su potencial teratogénico<sup>(33)</sup> pero más recientemente la FDA removió la contraindicación.<sup>(34)</sup> En estudios experimentales se observó que algunas estatinas administradas durante el embarazo, en particular las estatinas hidrofílicas como la pravastatina, presentaron resultados prometedores que entusiasmaron a investigadores para escalar los estudios a fases de investigación clínica. Las estatinas redujeron la secreción de sFlt-1 de las células endoteliales y trofoblásticas *in vitro*;<sup>(35)</sup> la administración de pravastatina *in vivo* a animales previno el síndrome similar a la preeclampsia y la sobreexpresión de sFlt-1,<sup>(36)</sup> y en el entorno clínico pravastatina 10 mg en un ensayo piloto de prevención en embarazos de alto riesgo, demostró mejores resultados en el embarazo y un perfil angiogénico favorable.<sup>(37)</sup> Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios diseñados recientemente como estudios de protocolo de tratamiento o prevención no confirmaron las expectativas de los estudios

mencionados en primer lugar. Así, aunque limitado por la falta de poder estadístico, el estudio StAmP que asignó al azar a mujeres con preeclampsia entre 24 y 31 semanas a pravastatina (40 mg; n = 30) o placebo (n = 32) no mostró reducciones significativas en sFlt-1 o mejoría en los resultados clínicos.<sup>(38)</sup> A pesar de que el estudio no pudo alcanzar el objetivo primario (concentración media de tirosina quinasa soluble similar a FMS (sFlt-1) durante los primeros tres días después de la aleatorización, debido quizás a que las pacientes fueron tratadas además con medicación antihipertensiva que podría haber modificado los niveles del sFlt-1,<sup>(39)</sup> los resultados de seguridad confirman el apoyo del uso de pravastatina en embarazos de alto riesgo: no hubo resultados neonatales adversos relacionados con el uso del medicamento y, como se informó anteriormente en el ensayo de prevención de pravastatina antes mencionado, hubo una transferencia transplacentaria limitada de pravastatina que demuestra que el medicamento no se está concentrando en el feto.<sup>(37, 38)</sup> Sin embargo, como señaló **CONSTATINE**,<sup>(37)</sup> la falta de eficacia en el ensayo StAmP no debería afectar a los ensayos de prevención porque un medicamento puede ser eficaz como estrategia de prevención aun cuando no sea tan eficaz como tratamiento (por ejemplo, aspirina para preeclampsia y progesterona para el parto prematuro). Sin embargo, en un estudio de protocolo preventivo más reciente, la adición de pravastatina 20 mg a aspirina 80 mg no pareció ser sinérgica, ya que los dos grupos no se diferenciaron entre sí en la prevención de la preeclampsia ni en los resultados maternos y en la disminución del marcador angiogénico (niveles de endotelina-1). De manera similar al ensayo StAmP, no se encontraron diferencias en los resultados fetales como el parto prematuro y el retraso del crecimiento fetal entre los dos grupos.<sup>(40)</sup> Otro ensayo clínico controlado aleatorizado no pudo demostrar la eficacia de

pravastatina administrada en las últimas semanas del embarazo para prevenir complicaciones de la preeclampsia tardía,<sup>(41)</sup> quizás debido a que se administró, en efecto, tardíamente: teniendo en cuenta que la PE se origina durante el inicio del desarrollo placentario y que los desequilibrios angiogénicos, inmunológicos e inflamatorios se manifiestan tempranamente, los efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y reguladores de la angiogénesis de las estatinas podrían ser más beneficiosos cuando se las inicia en el inicio del embarazo. Si se la administra tardíamente es probable que no reporten beneficios.<sup>(42)</sup>

## Tratamiento de la emergencia hipertensiva

Las emergencias hipertensivas son las condiciones clínicas más graves del síndrome de hipertensión gestacional. El diagnóstico apropiado y las medidas terapéuticas oportunas pueden ayudar a prevenir el peor resultado, la muerte materna, como resultado de una hemorragia y un infarto cerebral que se produce principalmente por un aumento de la presión arterial sistólica.

Una emergencia hipertensiva se define como una afección en la que el aumento repentino de los niveles de presión arterial igual o superior a 160/110 mmHg que persiste durante más de quince minutos y se acompaña de síntomas clínicos como dolores de cabeza intensos, escotomas, visión borrosa, fotopsia, tinnitus, aumento de reflejos osteotendinosos y epigastralgia.<sup>(19)</sup> En su manejo, inicialmente, no sería necesario buscar apoyo cardiológico, pero en ausencia de una buena respuesta se debe llamar de inmediato a un intensivista, cardiólogo o anestesiista según la condición del paciente.

El objetivo del tratamiento de emergencia es alcanzar niveles de presión arterial en el rango de 140-150 mmHg de presión sistólica y 90-100 mmHg de presión diastólica para volver a estabilizar la autorregulación cerebral y prevenir el accidente cerebrovascular. Puede tratarse con diversos fármacos, pero en todos los casos se debe evitar la disminución brusca de la presión arterial, como la producida por la nifedipina, ya que puede tener un efecto deletéreo sobre el feto, por tanto, se debe mantener un estricto control de la hemodinámica fetal durante todo el tratamiento. El manejo de la emergencia hipertensiva supera la mera reducción de la presión arterial por debajo del umbral e incluye diferentes situaciones clínicas desde el control de las crisis y la descompensación cardiovascular/renal hasta la interrupción del embarazo. Por lo tanto, se necesitan intervenciones multidisciplinarias para evitar el peor resultado materno.

## **Protocolo para el tratamiento de emergencias hipertensivas**

### ***Tratamiento antihipertensivo de la emergencia***

De acuerdo con la recomendación de la ACOG,<sup>(43)</sup> el labetalol y la hidralazina por vía intravenosa (IV) se han considerado durante mucho tiempo medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión grave de inicio agudo en mujeres embarazadas y en el período posparto. La nifedipina oral también se puede considerar como una terapia de primera línea, particularmente cuando no se dispone de acceso intravenoso. El uso de cualquiera de los tres fármacos no requiere monitorización cardíaca.

El labetalol IV, hidralazina IV y nifedipina por vía oral fueron los fármacos más estudiados en entornos clínicos de emergencia hipertensiva. Aunque el labetalol parecía ser la opción preferida, las revisiones

sistemáticas y el meta-análisis no lograron encontrar diferencias importantes entre los fármacos en los resultados maternos y fetal-neonatales.<sup>(44)</sup> Aunque los tres medicamentos se usan de manera apropiada para el tratamiento de las emergencias hipertensivas en el embarazo, cada agente puede asociarse con efectos adversos específicos y eventualmente contraindicaciones.

Cuando se necesita tratamiento urgente antes del establecimiento del acceso intravenoso o en entornos de bajos recursos donde el acceso venoso y la monitorización fetal cuidadosa podrían no ser factibles, los tres fármacos orales (metildopa, nifedipina y labetalol) demostraron ser opciones iniciales viables para el tratamiento de los casos graves de hipertensión en entornos de bajos recursos.<sup>(45)</sup> En este escenario, se recomienda iniciar el tratamiento con nifedipina oral mientras se obtiene el acceso intravenoso, o se puede administrar una dosis de 200 mg de labetalol por vía oral. El labetalol se puede repetir en treinta minutos si no se observa una mejoría adecuada.<sup>(45)</sup>

**Labetalol:** existen varios informes sobre la eficacia del uso de labetalol, que parece haberse convertido en el fármaco de elección en el tratamiento de emergencias hipertensivas: el esquema de dosificación inicial es de 20 mg. Si la presión arterial aún excede el umbral, es razonable considerar aumentar la dosis cada diez minutos en incrementos de 20 a 40 mg hasta una dosis única máxima de 80 mg. En este escenario, todavía se recomienda una dosis acumulativa total máxima de 300 mg.

**Hidralazina:** este fármaco solía ser el más utilizado en todo el mundo en emergencias hipertensivas en mujeres embarazadas con PE; sin embargo, es menos eficaz en pacientes con hipertensión preexistente. Dosis inicial: bolo IV lento de 5 mg (diluir la ampolla de 20 mg en 10 cm<sup>3</sup> de solución dextrosa). Después de quince a veinte minutos, si la presión



arterial aún supera el umbral, repetir 5 a 10 mg a intervalos de veinte minutos hasta que se administre una dosis total acumulada de 40 mg. Dosis de mantenimiento: debe ser la misma que la dosis inicial que dio como resultado una respuesta favorable.

**Nifedipina:** la nifedipina oral también se puede considerar como una terapia de primera línea, particularmente cuando no se dispone de acceso intravenoso. Dosis inicial: 10 mg por vía oral, continuar con 10 mg cada veinte minutos. Dosis máxima: 50 mg. La vía sublingual está contraindicada.

Otros medicamentos estudiados incluyen:

**Clonidina:** dosis inicial: bolo IV lento de 0,25 mg; dosis de mantenimiento: 0,75 mg/500 cm<sup>3</sup> de solución dextrosa a razón de 7 gotas/minuto.

Los **vasodilatadores** como el nitroprusiato de sodio y el diazóxido ya no se usan en la actualidad, ni se usan como una segunda alternativa cuando fallan los medicamentos de primera elección. No se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora, como enalapril intravenoso, ya que pueden provocar insuficiencia renal fetal aguda e incluso muerte fetal intrauterina. Sin embargo, **enalapril** se ha descrito como eficaz y seguro en casos de insuficiencia ventricular aguda, así como en el tratamiento de una emergencia hipertensiva durante el puerperio.

DROGA	MECANISMO DE ACCIÓN	PRECAUCIONES/EVENTOS ADVERSOS/ CONTRAINDICACIONES	ESQUEMA DE DOSIS
Labetalol	Antagonista alfa y beta adrenérgico	El labetalol intravenoso debe usarse con precaución en mujeres con asma, enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva Bradycardia neonatal	Dosis inicial: 2 min IV 20 mg en bolo Siga con 20-40-80 mg IV según la respuesta Intervalo entre cada dosis: 20 a 30 minutos Dosis de mantenimiento: 1-2 mg/min, infusión intravenosa Dosis acumulativa total máxima: 300 mg
Nifedipina	Bloqueante de los canales del calcio	Taquicardia materna Hipotensión marcada Debe evitarse en caso de shock cardiovascular, hemorragia preparto y placenta previa	Dosis inicial: 10 mg, por vía oral Mantenimiento: 10 mg cada 20 minutos Dosis máxima: 50 mg La vía sublingual está contraindicada
Hidralazina	Vasodilatador directo	Mayor riesgo de hipotensión materna con hidralazina parenteral	Dosis inicial: 5 mg en bolo IV en 2 minutos Mantenimiento: dosis repetidas de 5 mg IV cada 20 min Dosis máxima: 20 mg IV Dosis de mantenimiento: 2 mg / hora IV

TABLA 2. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS DE ELECCIÓN UTILIZADOS EN LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA

## Inducción del trabajo de parto

**Valoración del crecimiento y vitalidad fetal:** el feto se verá afectado por la enfermedad, y mostrará alteraciones, tanto en el crecimiento como en la vitalidad. Las ecografías deben usarse para seguir el crecimiento fetal, para estudiar el volumen de líquido amniótico y cualquier cambio que pueda ocurrir en él. Cualquier reducción en el volumen de líquido amniótico será un indicio de vitalidad comprometida y un signo de un resultado adverso. La vitalidad fetal puede evaluarse antes del tercer trimestre mediante el estudio de las ondas de velocidad del flujo sanguíneo: un aumento del pico sistólico y una reducción del flujo telediastólico serán un indicio de una mayor resistencia en los lechos útero-placentario y umbilical y, por lo tanto, de compromiso inminente de la vitalidad fetal. Durante el tercer trimestre se recomienda la evaluación de la vitalidad fetal mediante pruebas sin estrés antes del parto, ya que su eficacia no se ve afectada por el uso de fármacos hipotensores. Después de que se completen estas maniobras, los criterios para la interrupción del embarazo incluirán: pacientes con hipertensión moderada con un feto maduro (más de 37 semanas de gestación) o con hipertensión severa con un feto de más de 34 semanas de edad gestacional, o hipertensión severa con un feto inmaduro en el presencia de salud materna dañada y/o fracaso del tratamiento, o eclampsia.

**Vía del parto:** la vía de parto dependerá de la condición hipertensiva y del grado de sufrimiento fetal y/o evidencia de RCIU. En presencia de hipertensión leve o moderada no existe ninguna contraindicación para el parto vaginal a menos que exista una indicación obstétrica para la cesárea. En casos de hipertensión severa, la vía de parto dependerá del grado de sufrimiento fetal y de RCIU: si el feto está muy comprometido, se recomienda cesárea. Si se intenta la vía vaginal, es obligatoria la

monitorización fetal intraparto. Sin embargo, cualquier complicación en el progreso del trabajo de parto y/o cualquier signo de sufrimiento fetal intraparto debe tomarse como una indicación para una cesárea.

**Anestesia:** se prefiere la anestesia general en casos de hipertensión grave y eclampsia. En la hipertensión leve o moderada, sin embargo, se puede utilizar una anestesia epidural si se evita una hipotensión repentina y si la dosis se fracciona y se administra a través de un catéter.

**Medidas generales para el tratamiento de la eclampsia:** medidas para evitar morderse la lengua y aspirar la faringe; administración de oxígeno; análisis de orina y sangre de rutina, catéter de Foley para medir la producción de orina.

**Administración de sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ):** a) si el paciente presenta convulsiones iniciar con un bolo intravenoso lento (7-14 gotas por minuto) de 4-6g de  $MgSO_4$ , diluido en 10 cm<sup>3</sup> de solución de dextrosa al 5 %. Si las convulsiones reaparecen en 2 horas, se puede repetir el mismo bolo diluido; b) en ausencia de convulsiones pero con signos prodrómicos, se recomienda una infusión de  $MgSO_4$  en lugar de la administración en bolo. El  $MgSO_4$  no se recomienda como agente antihipertensivo, pero éste sigue siendo el fármaco de elección para la profilaxis de las convulsiones en mujeres con hipertensión grave de inicio agudo durante el embarazo y el período posparto. No se debe retrasar el inicio del magnesio en el contexto de hipertensión aguda grave; se recomienda independientemente de si la paciente tiene hipertensión gestacional con características graves, PE con características graves o eclampsia. Si el paciente presenta signos y/o síntomas de toxicidad por  $MgSO_4$  se debe interrumpir inmediatamente la administración de  $MgSO_4$ , manteniendo una adecuada oxigenación, realizando un ECG (con probables arritmias), administrando diuréticos y gluconato cálcico IV como antídoto adecuado del  $MgSO_4$ . El tratamiento

con  $\text{MgSO}_4$  debe administrarse durante al menos 24 horas después de lograr su efecto terapéutico o hasta que haya cesado la causa de su indicación. Los medicamentos alternativos para el tratamiento de las convulsiones, como tiopental sodico (bolo diluido IV lento de 250 mg), o diazepam (100 mg/500  $\text{cm}^3$  de solución de dextrosa al 5 %, 5-7 gotas por minuto o un bolo IV lento de 40 mg) también es posible. Se recomienda precaución, ya que el diazepam es un depresor respiratorio fetal y materno. Si el paciente presenta hipertensión arterial y convulsiones, se recomienda la administración parenteral simultánea de una medicación hipotensora. <sup>(43-45)</sup>

## El síndrome HELLP

Consideramos incluir al síndrome HELLP (por las siglas del inglés: *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count*) dentro del manejo de las hipertensiones severas del embarazo, por tratarse siempre de una forma mayor de la presentación de la PE, aunque a veces se presente de manera independiente. Se trata de un complejo sintomático que, a las complicaciones de la hipertensión arterial severa (convulsiones y anoxias tisulares) suma anemia, trastornos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada) y hemorragia por consumo de los factores de la coagulación, elevación de las enzimas hepáticas, desprendimiento placentario y edema pulmonar.

### Epidemiología y formas de presentación

El síndrome de HELLP tiene una prevalencia del 0,5-0,9 %. Aproximadamente el 70 % de los casos ocurren en el tercer trimestre del embarazo —la edad gestacional promedio es de 34 semanas— y el resto

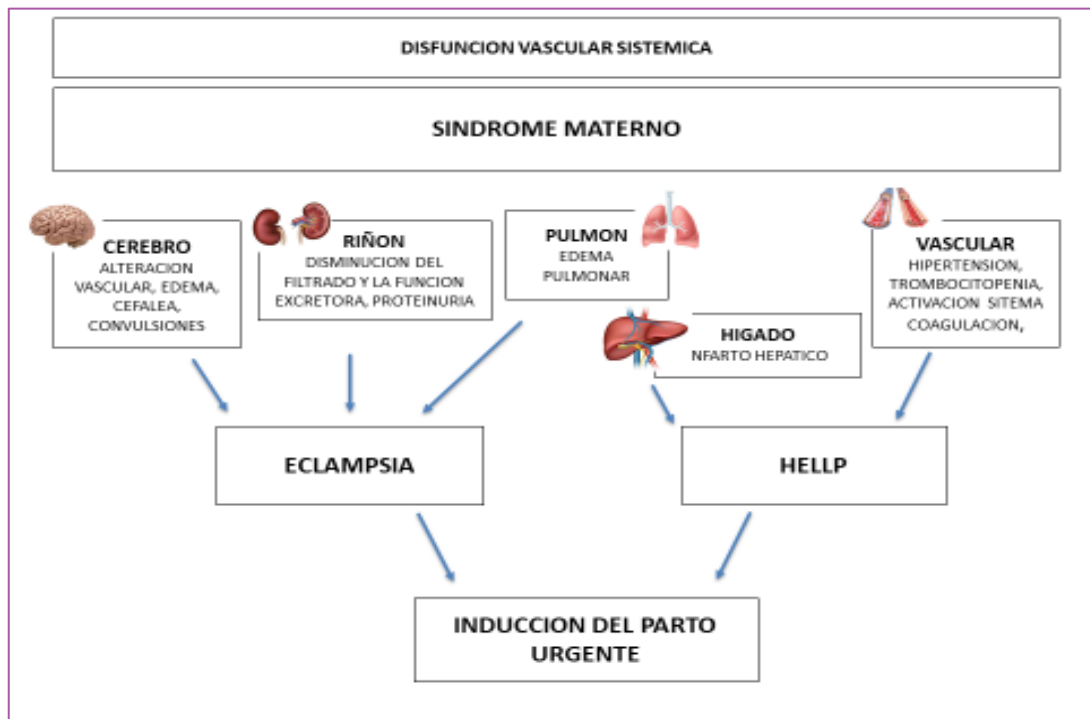
ocurre dentro de las 48 horas posteriores al parto.<sup>(46)</sup> La tasa de mortalidad de las mujeres con síndrome HELLP es de 0 a 24 %, con una tasa de muerte perinatal de hasta 37 %.<sup>(47)</sup>

La mayoría de las mujeres con HELLP tiene hipertensión y proteinuria antes del diagnóstico. Las pacientes suelen ser multíparas y mayores de 35 años de edad. Las pacientes suelen tener sobrepeso y edema en el 50 % de los casos. Muchas presentan dolor cólico en el cuadrante superior derecho o epigástrico o con náuseas y vómitos. Esto suele ir precedido de malestar uno o dos días antes. Del 30 al 60 % también tiene dolor de cabeza, y el 20 % tiene una alteración visual. Los síntomas suelen agravarse durante la noche y progresan continuamente.<sup>(48, 49)</sup>

## **Fisiopatología**

Las arterias espirales que no se remodelan debido a una invasión inadecuada del trofoblasto o una apoptosis endotelial defectuosa, inducen isquemia de la placenta que, a su vez, activa al endotelio liberando factores antiangiogénicos, causando hipertensión y proteinuria. La lesión microvascular multiorgánica es la razón del daño hepático en síndrome de HELLP. Además, cuando el feto presenta un defecto hereditario de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales —deficiencia fetal en la enzima 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga—, la oxidación anormal de ácidos grasos por parte del feto y la liberación de intermediarios metabólicos en la circulación de la madre causa disfunción hepática y vascular. El componente inflamatorio incluye un aumento de leucocitos y citocinas proinflamatorias con una reducción de citocinas antiinflamatorias. La cascada de coagulación se activa mediante la adhesión de plaquetas en el endotelio activado y dañado, liberando tromboxano A y serotonina, lo que provoca vasoespasmo, agregación

plaquetaria y más daño endotelial. Se produce coagulación por consumo y por ende, trombocitopenia. Los glóbulos rojos se descomponen al pasar a través de estos capilares ricos en plaquetas y fibrina, causando anemia hemolítica microangiopática. Esta cascada de eventos solo se termina con el parto (ver resumen en la **FIGURA 3**).<sup>(50, 51)</sup>



**FIGURA 3. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME HELLP**

Una de las características del síndrome HELLP es la anemia hemolítica microangiopática, cuyo diagnóstico se realiza detectando esquistocitos o células del casco en frotis de sangre periférica. En el hígado, los depósitos de fibrina intravascular dan lugar a obstrucción sinusoidal, congestión vascular intrahepática y aumento de la presión hepática que conduce a necrosis hepática. Esto eventualmente puede resultar en hemorragia intraparenquimatosa o subcapsular y rotura capsular.<sup>(51, 52)</sup>

## Clasificación clínica

Además de los signos y síntomas clínicos, se requieren estudios de laboratorio para diagnosticar el síndrome HELLP. Se utilizan dos clasificaciones para diagnosticar el síndrome HELLP: Tennessee y Mississippi.

La **clasificación de Mississippi** mide la gravedad del síndrome utilizando el recuento de plaquetas más bajo observado, junto con los otros dos criterios clínicos principales (LDH y AST). Los criterios de diagnóstico del sistema de clasificación de Tennessee para HELLP son: hemólisis, aumento de LDH ( $> 0 = 600$  UI/L), aumento de AST ( $> 0 = 70$  UI/L), plaquetas bajas ( $< 100 \times 10^9$ /L). La clase I es la más grave, con un riesgo de morbilidad relativamente alto y mortalidad, en comparación con las otras dos clases<sup>(53, 54)</sup> (ver TABLA 3).

CLASIFICACIÓN	RECUESTO DE PLAQUETAS	LDH	AST
Clase I	Debajo de 50.000/microL	$> 0 = 600$ UI/l	$> 0 = 70$ UI/l
Clase II	50.000 a 100.000/ microL	$> 0 = 600$ UI/L	$> 0 = 70$ UI/l
Clase III	100.000 a 150.000/ microL	$> 0 = 600$ UI/L	$> 0 = 40$ UI/l

TABLA 3. SINDROME HELLP: CLASIFICACIÓN POR CLASES

## Diagnóstico diferencial

Dijimos que, por tratarse esta de una patología potencialmente mortal, el diagnóstico temprano es fundamental. Sin embargo, y debido a la naturaleza muchas veces vaga e incierta de las presentaciones clínicas, el diagnóstico puede demorarse días y a veces semanas: el 90 % de los



pacientes presentan inicialmente malestar generalizado, el 65 % dolor epigástrico, el 30 % náuseas y vómitos y el 31 % dolor de cabeza. En una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con síndrome HELLP, solo dos de catorce pacientes ingresaron al hospital con el diagnóstico correcto. De manera que la recomendación es que cualquier paciente que presente estos síntomas durante el tercer trimestre debe evaluarse con un hemograma completo y pruebas de función hepática. (54, 55)

A muchas mujeres con este síndrome se les diagnostica inicialmente erróneamente otros trastornos, como colecistitis, esofagitis, gastritis, hepatitis o trombocitopenia idiopática. El diagnóstico diferencial del síndrome HELLP incluye enfermedades relacionadas con el embarazo, como la trombocitopenia benigna del embarazo, el hígado graso agudo del embarazo (AFLP), enfermedades infecciosas e inflamatorias, no relacionadas específicamente con el embarazo como la hepatitis viral, colangitis, colecistitis, infección del tracto urinario superior, gastritis, úlcera gástrica y pancreatitis aguda; trombocitopenias como la trombocitopenia inmunológica (PTI), la deficiencia de folato, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF); enfermedades raras que pueden simular el síndrome HELLP, como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH). (54, 55)

### **Manejo del paciente y tratamiento**

Dada la naturaleza potencialmente mortal de la condición para la madre y el feto, se recomienda siempre la hospitalización de los pacientes para un estricto seguimiento de los parámetros clínicos, imágenes y laboratorio.

El control médico de la emergencia hipertensiva y de las convulsiones en el síndrome HELLP no difiere de la descrita mas arriba para la PE severa, y referimos al lector a la sección correspondiente (sección Tratamiento de la emergencia hipertensiva) para una descripción más detallada: sulfato de magnesio para la profilaxis de las convulsiones junto con el control de la presión arterial con hidralazina, labetalol o nifedipina en la forma habitual recomendada.

El monitoreo materno-fetal debe realizarse a lo largo de cada paso del tratamiento, ya que, por lo general, se debe iniciar el parto de forma inmediata, excepto aquellos casos con condiciones materno-fetales estables entre 24 y 34 semanas de gestación. Para este grupo de pacientes, se recomienda administrar corticosteroides e inducir el parto a las 24 horas después de la última dosis. Se ha observado que la administración de esteroides no sólo es beneficiosa para la madurez fetal pulmonar, sino también para la mejora de los valores de laboratorio de las madres, particularmente en la elevación del recuento de plaquetas. Algunas pacientes pueden beneficiarse de transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas y plasma.<sup>(52, 54)</sup>

Respecto de la corticoterapia, los resultados en el control del síndrome HELLP parecerían depender del momento de la administración (preparto/posparto) y de los parámetros que se elijan para evaluar esos resultados: si se eligen criterios subrogados, como el control plaquetario, parecería observarse una tendencia a favor del tratamiento. Sin embargo, la corticoterapia parece no afectar las complicaciones más temidas del síndrome, como la morbi-mortalidad materna y perinatal.<sup>(56, 57)</sup> La dexametasona parecería ser el glucocorticoide de elección. En cuanto a las dosis para emplear, si el recuento de plaquetas es menor a 20.000/ $\mu$ L o hay alteraciones del SNC, se deberán administrar 4 dosis de 20 mg IV de

dexametasona cada 6 horas. Si el recuento de plaquetas es mayor a 20.000/ $\mu$ L y no hay alteraciones del SNC, se administrarán 2 dosis de 10 mg IV cada 6 horas de dexametasona y 2 dosis adicionales de 6 mg IV cada 6 horas.<sup>(56)</sup>

## Pronóstico

Como ya se dijo repetidamente, el síndrome de HELLP es potencialmente mortal, alcanzando tasas de mortalidad hasta 3 %, y muerte perinatal de hasta 37 %.

La muerte materna ocurre por coagulación intravascular diseminada (CID) en el 15-62,5 % de los casos, desprendimiento placentario en el 11-25 %, hemorragia posparto en el 12,5-40 %, o insuficiencia renal aguda en el 36-50 % de las pacientes con HELLP.<sup>(52, 58)</sup>

El mal pronóstico perinatal se debe al desprendimiento placentario, hipoxia y asfixia intrauterina, prematuridad y bajo peso al nacer.

La recurrencia en embarazos posteriores. se estima en 19-27 %, mientras que el síndrome HELLP de clase I tiene la tasa de recurrencia más alta. Los casos recurrentes ocurren en la última parte de la gestación, y son menos graves después de dos episodios.<sup>(59)</sup>

## Bibliografía

- (1) VOUSDEN N, LAWLEY E, SEED PT, ET AL. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002775. <<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002775>>

- (2) OSUNGBADE KO, IGE OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *J Pregnancy*. 2011;2011:481095. <[doi:10.1155/2011/481095](https://doi.org/10.1155/2011/481095)>
- (3) ROBILLARD PY, DEKKER G, SCIOSCIA M, BONSANTE F, IACOBELLI S, BOUKERROU M, HULSEY TC. Validation of the 34-week gestation as definition of late onset preeclampsia: Testing different cutoffs from 30 to 37 weeks on a population-based cohort of 1700 preeclamptics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1181-1190. <[doi:10.1111/aogs.13846](https://doi.org/10.1111/aogs.13846)>
- (4) LISONKOVA S, JOSEPH KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>>
- (5) AKSORNPUSITAPHONG A, PHUPONG V. Risk factors of early and late onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(3):627-631. <<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02010.x>>
- (6) GRUM T, HINTSA S, HAGOS G. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study. *BMC Res Notes*. 2018;11:683. <[doi.org/10.1186/s13104-018-3793-8](https://doi.org/10.1186/s13104-018-3793-8)>
- (7) CAROLAN MC, DAVEY MA, BIRO M, ET AL. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:80. <<https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-80>>
- (8) WANG YA, CHUGHTAI AA, FARQUHAR CM, ET AL. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105(4):920-926e2. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.024>>
- (9) BURTON GJ, REDMAN CW, ROBERTS JM, MOFFETT A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. <[doi:10.1136/bmj.l2381](https://doi.org/10.1136/bmj.l2381)>
- (10) RANA S, LEMOINE E, GRANGER JP, KARUMANCHI SA. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124:1094-1112. <<https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276>>
- (11) MAYRINK J, COSTA ML, CECATTI JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *Scientific World Journal*. 2018:6268276. <[doi:10.1155/2018/6268276](https://doi.org/10.1155/2018/6268276)>
- (12) PHIPPS EA, THADHANI R, BENZING T, KARUMANCHI SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-289. <<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>>

- (13) TOMIMATSU T, MIMURA K, MATSUZAKI S, ET AL. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4246. <[doi:10.3390/ijms20174246](https://doi.org/10.3390/ijms20174246)>
- (14) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and PE. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-e25. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003018>>
- (15) BROWN MA, MAGEE LA, KENNY LC, ET AL. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43. <<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10803>>
- (16) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019. <[www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133)>
- (17) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). Diagnostics guidance [DG23]. 11 May 2016. <<https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>>
- (18) THANGARATINAM S, ALLOTEY J, MARLIN N, ET AL. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC Medicine.* 2017;15:68. <[doi:10.1186/s12916-017-0827-3](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0827-3)>
- (19) VOTO LS, ORTÍ J. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A, Chervenak FA (Eds). *Textbook of Perinatal Medicine*, 2nd ed., 2006; Volume 1. Informa UK Ltd; London, pp. 2051-2065.
- (20) BASSILY E, BELL C, VERMA S, PATEL N, PATEL A. Significance of Obstetrical History with Future Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med.* 2019;132(5):567-571. <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.11.029>>
- (21) CHURCHILL D, DULEY L, THORNTON JG, MOUSSA M, ALI HSM, WALKER KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD003106. <[DOI:10.1002/14651858.CD003106.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003106.pub3)>
- (22) ALLEN R, ROGOZINSKA E, SIVARAJASINGAM P, KHAN KS, THANGARATINAM S. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(10):973-985. <<https://doi.org/10.1111/aogs.12467>>

- (23) DULEY L, HENDERSON-SMART DJ, MEHER S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD005548. <[doi.org/10.1002/2F14651858.CD005548](https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD005548)>
- (24) FURBER CM, MCGOWAN L, BOWER P, ET AL. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009334. <[DOI:10.1002/14651858.CD009334.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009334.pub2)>
- (25) MAKRIDES M, CROSBY DD, SHEPHERD E, CROWTHER CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD000937. <[DOI:10.1002/14651858.CD000937.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000937.pub2)>
- (26) OTA E, MORI R, MIDDLETON P, ET AL. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD000230. <[DOI:10.1002/14651858.CD000230.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5)>
- (27) CHEN B, JI X, ZHANG L, ET AL. Fish Oil Supplementation does not Reduce Risks of Gestational Diabetes Mellitus, Pregnancy-Induced Hypertension, or Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2015;21:2322-2230. <<https://doi.org/10.12659/msm.894033>>
- (28) SHENNAN AH, DUCKWORTH S. Use of vitamin C and E to prevent preeclampsia. *Obstet Med.* 2010;3(3):121-122. <<https://doi.org/10.1258/om.2010.100037>>
- (29) HOFMEYR GJ, MANYAME S, MEDLEY N, WILLIAMS MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD011192. <[DOI:10.1002/14651858.CD011192.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011192.pub3)>
- (30) HOFMEYR GJ, BETRÁN AP, SINGATA-MADLIK M, ET AL. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10169):330-339. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31818-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31818-x)>
- (31) MAGEE LA, HELEWA M, REY E, ET AL. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3 Suppl):S1-S2. <[https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)32776-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32776-1)>
- (32) ROLNIK D, WRIGHT D, POON LC, ET AL. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1704559>>
- (33) KARALIS DG, HILL AN, CLIFTON S, WILD RA. The Risks of Statin Use in Pregnancy: A Systematic Review. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1081-1090. <[doi:10.1016/j.jacl.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.07.002)>

- (34) FDA Drug Safety Communication. 2021. <<https://www.fda.gov/media/150774/download>>
- (35) BROWNFOOT FC, TONG S, HANNAN NJ, ET AL. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium and women with severe preeclampsia. *Hypertension*. 2015;66(3):687–697. <<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05445>>
- (36) KUMASAWA K, IKAWA M, KIDOYA H, ET AL. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(4):1451–1455. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1011293108>>
- (37) COSTANTINE MM. Pravastatin to prevent obstetrical complications in women with antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2792-2794. <<https://doi.org/10.1172/jci89137>>
- (38) AHMED A, WILLIAMS D J, CHEED V, ET AL. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2020;127(4):478-488. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16013>>
- (39) VOTO LS, ZEITUNE MG. Re: Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2020;127(8):1036. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16240>>
- (40) RIU DS, SUNARNO I, LUKAS E, WEWENGKANG ET, AMALIA R. The effect of pravastatin on endothelin-1 levels and pregnancy outcomes in women who have a high risk for preeclampsia: A randomized control trial. *Enferm Clin*. 2020;30(Suppl 2):499-505. <<https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.07.147>>
- (41) DÖBERT M, VAROUXAKI AN, MU AC, ET AL. Pravastatin versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation*. 2021;144(9):670-679. <[doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963)>
- (42) VOTO LS, ZEITUNE MG. Statins to prevent or treat preeclampsia: sometimes it is too late. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):453. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.014>>
- (43) ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension during Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e174-e180. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003075>>
- (44) DULEY L, MEHER S, JONES L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD001449. <[DOI:10.1002/14651858.CD001449.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001449.pub3)>
- (45) EASTERLING T, MUNDLE S, BRACKEN H. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in

- pregnancy: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1011–1021. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31282-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31282-6)>
- (46) ZEITUNE MG. Farmacología clínica de las drogas utilizadas en las mujeres embarazadas con hipertensión. En: *Hipertensión y Embarazo*. Voto LS (Ed.). Ascune; 2020; pp. 291-322.
- (47) KIRKPATRICK CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010;65(2):91-97. <<https://doi.org/10.1179/acb.2010.020>>
- (48) VAN LIESHOUT LCEW, KOEK GH, SPAANDERMAN MA, VAN RUNNARD HEIMEL PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:42-48. <<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.004>>
- (49) JIANG R, WANG T, LI B, HE J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine*. 2020;99(18):e19798. <<https://doi.org/10.1097/md.00000000000019798>>
- (50) RIMAITIS K, GRAUSLYTE L, ZAVACKIENE A, BALIULIENE V, NADISAUSKIENE R, MACAS A. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;3;16(1):109. <[doi:10.3390/ijerph16010109](https://doi.org/10.3390/ijerph16010109)>
- (51) VAN LIESHOUTA LCEW, KOEKBC GH, SPAANDERM MA, VAN RUNNARD HEIMELE PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:42-48. <<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.004>>
- (52) VON SALMUTH V, VAN DER HEIDEN Y, BEKKERS L, ET AL. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:37-43. <<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.012>>
- (53) VIGIL-DE GRACIA P. HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(1):48-57.
- (54) MARTIN JN JR, BREWER JM, WALLACE K, ET AL. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(12):1201-1206. <<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.773308>>
- (55) HARAM K, SVENDSEN E, ABILDGAARD U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. <<https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>>



- (56) PADDEN MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician*. 1999;60(3):829-836.
- (57) WOULDSTRA DM, CHANDRA S, HOFMEYR GJ, DOWSWELL T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD008148. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008148.pub2>>
- (58) FONSECA JE, OTEROB JC, MESSA C. Dexamethasone for the treatment of class I HELLP syndrome: A double blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:158-164. <<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.06.003>>
- (59) ISLER CM, RINEHART BK, TERRONE DA, ET AL. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):924-928. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70343-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70343-1)>
- (60) BARTON JR, SIBAI BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):807-833. <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2004.06.008>>



# Infecciones de transmisión pre y perinatal

**SILVIA ELENA GONZÁLEZ AYALA**

CÁTEDRA DE INFECTOLOGÍA, FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

**DIEGO MARTÍN CECCHINI**

HELIOS SALUD SA

## Resumen

Se seleccionaron algunas enfermedades de transmisión vertical de etiología parasitaria (enfermedad de Chagas, toxoplasmosis), viral (rubéola, varicela, citomegalovirus, parvovirus humana B19, sarampión, dengue, infección/enfermedad por virus zika, influenza, infección/enfermedad por SARSCoV-2), bacteriana (infecciones por *S. agalactiae* o estreptococo del grupo B, listeriosis, tuberculosis) y micóticas (enfermedad producida por *Candida albicans*). El abordaje es realizado desde la epidemiología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento en la mujer; y la afectación del producto de la concepción (clínica), la metodología diagnóstica, el tratamiento y las medidas de prevención.

## Palabras claves

Enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; rubéola; varicela; virus varicela-zóster; citomegalovirus; citomegalovirus; parvovirus humana B19; parvovirus humano B19; sarampión; virus sarampión; dengue; virus del complejo dengue; infección/enfermedad por virus zika; virus zika; influenza; gripe; virus influenza; infección/enfermedad por SARS-CoV-2; COVID-19; *Streptococcus agalactiae*; estreptococo del grupo B; listeriosis;

*Listeria monocytogenes*; tuberculosis; tuberculosis congénita; tuberculosis neonatal; *Mycobacterium tuberculosis*; *Candida albicans*.

## Introducción

La patología infecciosa pre y perinatal es de interés debido al impacto producido en salud pública por la afectación del producto de la concepción durante la gesta, al nacimiento o en la lactancia por los distintos agentes causales (bacterias, virus, hongos, parásitos).

La primera descripción de la transmisión madre-hijo (TMH) es de la sífilis en el año 1497; en la primera mitad del siglo XX la citomegalovirus, el síndrome de rubéola prenatal y otras a partir de los años 60 (importante impacto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) y en el siglo XXI la COVID-19. Se han conocido las consecuencias (endocrinas, inmunológicas, sensoriales, cardiovasculares, neurológicas por afectación del sistema nervioso central [SNC]) en el mediano y largo plazo de las infecciones pre y perinatales.

Su importancia trasciende el equipo de salud por las implicancias familiares, socioeconómicas y legales, particularmente en los casos de lesión del producto concebido por técnicas de fertilización asistida. La asistencia integral es prolongada y los costos familiares, sociales y en salud son muy elevados.

El continuo progreso de las disciplinas asociadas a las ciencias biomédicas y la epidemiología ha permitido el conocimiento y la comprensión de las alteraciones resultantes de los distintos agentes causales según la edad gestacional. El riesgo de infección prenatal o perinatal es variable según la prevalencia del agente causal en la

comunidad (determinante de la susceptibilidad en la edad fértil), el estado inmunitario de la embarazada y la edad gestacional. Puede presentarse en forma de casos esporádicos o epidémicos. En ocasiones las alteraciones en el recién nacido han evidenciado una asociación temporal con la prevalencia de algunas infecciones en la población (influenza, parvovirus B19, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], infección por virus zika [ZIKV]) y se demostró la TMH.

La frecuencia estimada de patología infecciosa prenatal y perinatal en los países centrales por cada mil nacidos vivos es para: citomegalovirus (CMV), 3-20; *T. gondii*, 0,8-7,8; *L. monocytogenes*, 0,1-4; virus varicela-zóster (VZV), 0,1; herpes simplex (HSV), 0,1-0,6; virus Epstein-Barr (EBV): 0,01-0,1. No se dispone de datos en Latinoamérica ni nuestro país.

En Argentina no se realiza la vigilancia epidemiológica de las enfermedades pre y perinatales excepto para sífilis del recién nacido/lactante, síndrome de rubéola congénita/prenatal, transmisión vertical de VIH, enfermedad de Chagas prenatal y tétanos neonatal.

Los factores predisponentes son: la edad materna (el embarazo de las niñas/adolescentes aumenta el riesgo por la susceptibilidad a enfermedades comunes de la infancia y de adquirir tempranamente infecciones de transmisión sexual); el estado inmunitario; la magnitud de la bacteriemia/viremia/fungemia/parasitemia en la gestante o el tiempo de exposición al agente en las infecciones adquiridas en el canal del parto/lactancia; la edad gestacional en que ocurre la infección/reactivación/reinfección en la madre; las características de la evolución de la infección en la embarazada y la respuesta inmune del fruto que varía de acuerdo a la edad gestacional.

## Enfermedades parasitarias

### Enfermedad de Chagas

#### *Epidemiología*

Es una de las enfermedades olvidadas o desatendidas o de la pobreza. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 6-7 millones de personas viviendo con la enfermedad, principalmente en América Latina.

El desarrollo alcanzado por el Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas en Argentina permitió el control/eliminación de la transmisión vectorial en numerosas provincias así como también la eliminación, a través del tamizaje universal de los hemodonantes de la enfermedad transfusional. Ello ha limitado la ocurrencia de nuevos casos de infección. Sin embargo, persiste el problema de la TMH y la de segunda generación en especial en los centros urbanos por las corrientes migratorias de zonas endémicas.<sup>(1)</sup>

La TMH es la primera causa de enfermedad de Chagas en nuestro medio. La prevalencia de la infección crónica por *T. cruzi* en mujeres es variable en el tiempo y las áreas estudiadas.

Las coinfecciones adquiridas por TMH de *T. cruzi* con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, CMV, virus papiloma humano (VPH), *Treponema pallidum* y/o VIH son problemas emergentes que implican un riesgo aumentado de morbimortalidad.

#### *Clínica en la mujer*

La enfermedad aguda es infrecuente debido a la eliminación/disminución de la transmisión vectorial en numerosas áreas. En general es asintomática (> 50 %). Puede evolucionar con un síndrome infeccioso leve e inespecífico. Cuando presenta manifestaciones clínicas

tiene un período de incubación de alrededor de dos semanas y en forma característica cursa con un síndrome local o de puerta de entrada:

- *Chagoma de inoculación*. Si está localizado en la cara es el signo de Chagas-Mazza-Romaña (edema bipalpebral eritematoso que se extiende a la región malar, conjuntivitis, adenitis pretrago) y en otras partes del cuerpo puede ser lupoiide, erisipelatoide, forunculoide o tumoroiide con adenitis satélite. Involuciona en algunas semanas.
- *Síndrome de afectación general*: síndrome infeccioso de intensidad variable, fiebre de cualquier tipo, chagomas metastáticos, lipochagomas, esquizotripánides o exantema (morbiliforme o roseoliforme o vesicular), hepatomegalia, diarrea (disenteriforme o coleriforme, 30 %). El edema es una manifestación constante de intensidad variable (facies abotagada); la anasarca con edema duro elástico que no deja signo de Godet se presenta en el 20 % de los casos. Las formas graves cursan con compromiso del SNC y corazón (miocarditis aguda) que pueden ser fatales.

Es seguido de la infección subaguda asintomática o indeterminada. En esta fase se encuentran la mayoría de las mujeres en edad fértil. Después de décadas se presentan las manifestaciones clínicas de la enfermedad crónica (indeterminada/determinada).

### **Diagnóstico**

Es epidemiológico (área de residencia, características habitacionales, viaje/estadía en área endémica, uso de drogas intravenosas) y clínico.

*Caso sospechoso*: paciente con síndrome febril prolongado, más la presencia de otro síntoma específico o inespecífico (esplenomegalia o

chagoma) y que es residente o ha estado en zona endémica en los últimos seis meses; o tiene antecedentes de contacto con sangre (drogadicción intravenosa, accidente de trabajo) u otro material biológico y por métodos del laboratorio especializado.

Se confirma por estudios del laboratorio especializado.

Los métodos directos están indicados en la infección aguda: de concentración (Strout; microhematocrito o Micro-Strout); gota fresca/gruesa, hemocultivo, xenodiagnóstico de Brumpt, pruebas biológicas (inoculación en animales de laboratorio), técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR).<sup>(2)</sup>

Los últimos cuatro sólo están disponibles en los laboratorios de referencia/centros de investigación. Ante un primer estudio negativo, se debe repetir la técnica.

Las reacciones serológicas (método indirecto) disponibles para indicar en la mujer gestante son: hemaglutinación indirecta (HAI), aglutinación de partículas de gelatina (APG), aglutinación directa (AD), enzimoimmunoensayo (ELISA o EIA), inmunoperoxidasa (IP); inmunofluorescencia indirecta (IFI); fijación de complemento o reacción de Machado-Guerreiro (FC, disponible en centros de investigación). Se utilizan dos, una de las cuales debe ser IFI o EIA/ELISA.

Otros estudios: radiografía de tórax, electrocardiograma, análisis complementarios de laboratorio de rutina: a) sangre: hemograma, uremia, creatininemia, transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética; b) orina: análisis orina completo. Otros estudios especializados eventuales.

## Tratamiento

Las drogas para el tratamiento son benznidazol y nifurtimox (limitado su uso solo cuando ocurre la presentación de un efecto adverso grave al benznidazol).<sup>(3)</sup>

El tratamiento de las embarazadas con esas drogas tripanomicidas está formalmente contraindicado.<sup>(4)</sup>

Para el tratamiento de la puérpera con infección crónica con o sin parasitemia durante la lactancia, se procede como sigue: a) si el recién nacido/lactante es positivo se tratan la madre y el niño; b) si el niño es negativo se posterga el tratamiento en la madre, hasta el fin de la lactancia.

Benznidazol (MR Abarax). Se presenta en comprimidos de 100 mg. Dosis: 5 mg/kg/día, por vía oral cada 12 horas durante 60 días.

Nifurtimox. Se presenta en comprimidos 120 mg. Dosis: 8 mg/kg/día por vía oral cada 8 horas durante 60 días. La dosis máxima es 700 mg/día.

Es fundamental la supervisión médica durante el tratamiento. Como el tratamiento está descentralizado, puede realizarse en el primer nivel de atención, es aconsejable contar con experiencia previa o solicitar el asesoramiento adecuado. En caso de presentación de manifestaciones de intolerancia (exantema, fiebre, neurotoxicidad, etc.) al benznidazol se recomienda la suspensión inmediata de la droga en uso y tratamiento sintomático e higiénicodietético de acuerdo al cuadro clínico. Se deben solicitar exámenes complementarios de laboratorio (hemograma, uremia, transaminasas, orina completa) en forma quincenal, desde el inicio y durante el tratamiento (0-15-30-45-60 días).



## Afectación del producto de la concepción

### Epidemiología

El tamizaje serológico con dos pruebas es obligatorio en las embarazadas. La tasa de infección materna descendió de 9,7 % en el año 1997 a 2,6 % en 2014.<sup>(5)</sup> La TMH ocurre en el 1,98-23 % de las infectadas por *T. cruzi* y puede inducir enfermedad grave y letalidad significativa.<sup>(6)</sup>

En Argentina, mostró variaciones entre 1,8 y 8,2 %.<sup>(7, 8)</sup>

Los factores de riesgo en la madre para la TMH son: edad, carga parasitaria, condición inmune, tipo/haplotipo de *T. cruzi*.<sup>(9, 10)</sup>

No se observaron diferencias en la TMH según el tipo de *T. cruzi* infectante.<sup>(11)</sup>

Las vías de infección son transplacentaria o hematógena a cualquier edad gestacional, aun durante el trabajo de parto y por lactancia (controvertida).<sup>(12, 13)</sup>

El número de expuestos está estimado en promedio 1.500 casos/año. Sin embargo, se notifican alrededor de 140 casos/año por cuanto no se realizan los estudios específicos y el seguimiento en el recién nacido/lactante expuesto.

Se han comunicado: la infección de mellizos,<sup>(14)</sup> y la transmisión durante la infección chagásica aguda de la gestante.<sup>(15)</sup> La ocurrencia de más de un caso de TMH de la misma madre se observó en diferentes familias porque no fue tratada intergesta.<sup>(16, 17)</sup>

Con referencia al impacto de la infección crónica en el resultado de la gestación en los productos no infectados, se ha registrado un riesgo aumentado de aborto, prematuridad, bajo peso en algunas series mientras que en otras no.

## Clínica

La mayoría de los neonatos/lactantes infectados hijos nacidos de madres con serología positiva para *T. cruzi* son asintomáticos (33-90 %).

Pueden ocurrir nacimientos prematuros (28,4 %), recién nacidos de bajo peso para edad gestacional (hasta 80 %), mortinatos, hidrops fetal (4,9 %).

Las manifestaciones clínicas comprenden un amplio espectro: compromiso variable del estado general, hipotonía, hepatoesplenomegalia (8-42 %), ictericia, hepatitis (2,3 %), edema, alteraciones de la motilidad esofágica (disfagia, regurgitación), anemia (39,2 %). La hepatomegalia está presente al nacimiento o en los primeros días de vida y precede a la esplenomegalia. A veces hay distensión abdominal y circulación colateral.

La agresión del SNC se exterioriza con temblor fino generalizado, síndrome convulsivo (convulsión afebril/febril), meningoencefalitis a líquido cefalorraquídeo (LCR) claro (3,9 %). Es rara la presencia de microcefalia y/o calcificaciones cerebrales.

El compromiso cardíaco se manifiesta con alteraciones electrocardiográficas, taquicardia persistente, miocarditis (2,3 %), pericarditis, insuficiencia cardíaca.

Otras manifestaciones son: lesiones cutáneas (esquizotripánides), mucocutáneas (chagomas), orquiepididimitis, hidrocele, hipertrofia de la bola adiposa de Bichat, sepsis, neumonía intersticial, megavísceras (megaesófago, megavejiga).<sup>(3)</sup>

La meningoencefalitis a LCR claro, la insuficiencia cardíaca y las infecciones pulmonares agregadas son las determinantes de la letalidad.

En el **CUADRO 1** se presentan la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las manifestaciones clínicas observadas en la enfermedad de Chagas prenatal.<sup>(18)</sup>

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)
Bajo peso	26,8	90,5	2,8
Test Apgar < 7 a 1 minuto	18,3	91,0	2,0
Distrés respiratorio	25,3	94,6	4,5
Hepatomegalia	20,0	90,5	2,1
Esplenomegalia	14,3	99,5	22,4
Signos neurológicos	11,3	99,2	12,5
Anasarca	8,4	99,9	45,9
Petequias	8,4	99,9	45,9
Asociación de signos graves*	26,8	94,1	4,4

\* INCLUYEN POR LO MENOS DOS SIGNOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS CON PREMATUREZ: BAJO PESO, APGAR <7 A 1 MINUTO, SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO O ANASARCA

**CUADRO 1. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSERVADAS EN RECIÉN NACIDOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA<sup>(18)</sup>**

En la evolución natural de la infección prenatal el pronóstico es desfavorable en vida y/o calidad (secuelas neurológicas, alteración del desarrollo) tal como fue descrito hasta finales de la década de 1960 en que no se disponía de drogas tripanomicidas.

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (antecedentes maternos, viaje/estadía en área endémica, serología en el embarazo), clínico (caso sospechoso: hijo de

madre con serología reactiva para enfermedad de Chagas) y por laboratorio especializado.

Puede realizarse el estudio histopatológico del cordón umbilical para la investigación del parásito, estudio macro y microscópico de la placenta/del material de aborto, mortinato, muerto perinatal expuesto in utero a *T. cruzi*.

Por la Ley Nacional de pesquisa neonatal 26.279, todos los recién nacidos vivos, hijos de madre chagásica, deben ser estudiados para descartar la infección prenatal por *T. cruzi*. La Ley Nacional 26.281 de control de la enfermedad de Chagas establece la obligatoriedad del seguimiento y estudio de todo niño de madre con infección por *T. cruzi*.<sup>(3)</sup>

En los recién nacidos y lactantes < 9 meses de madres serológicamente reactivas para enfermedad de Chagas se deben investigar parásitos en sangre venosa periférica o capilar, por método de Strout, microhematocrito, hemocultivo o xenodiagnóstico de Brumpt. Las pruebas de NAAT como la PCR cuantitativa mejoran la oportunidad del diagnóstico y seguimiento.<sup>(3, 19-22)</sup>

A partir de los 9 meses de edad, se deben realizar pruebas serológicas convencionales en los hijos de madres chagásicas, en los que no se hubiere detectado el parásito. Se seguirá el esquema presentado en la

**FIGURA 1.**

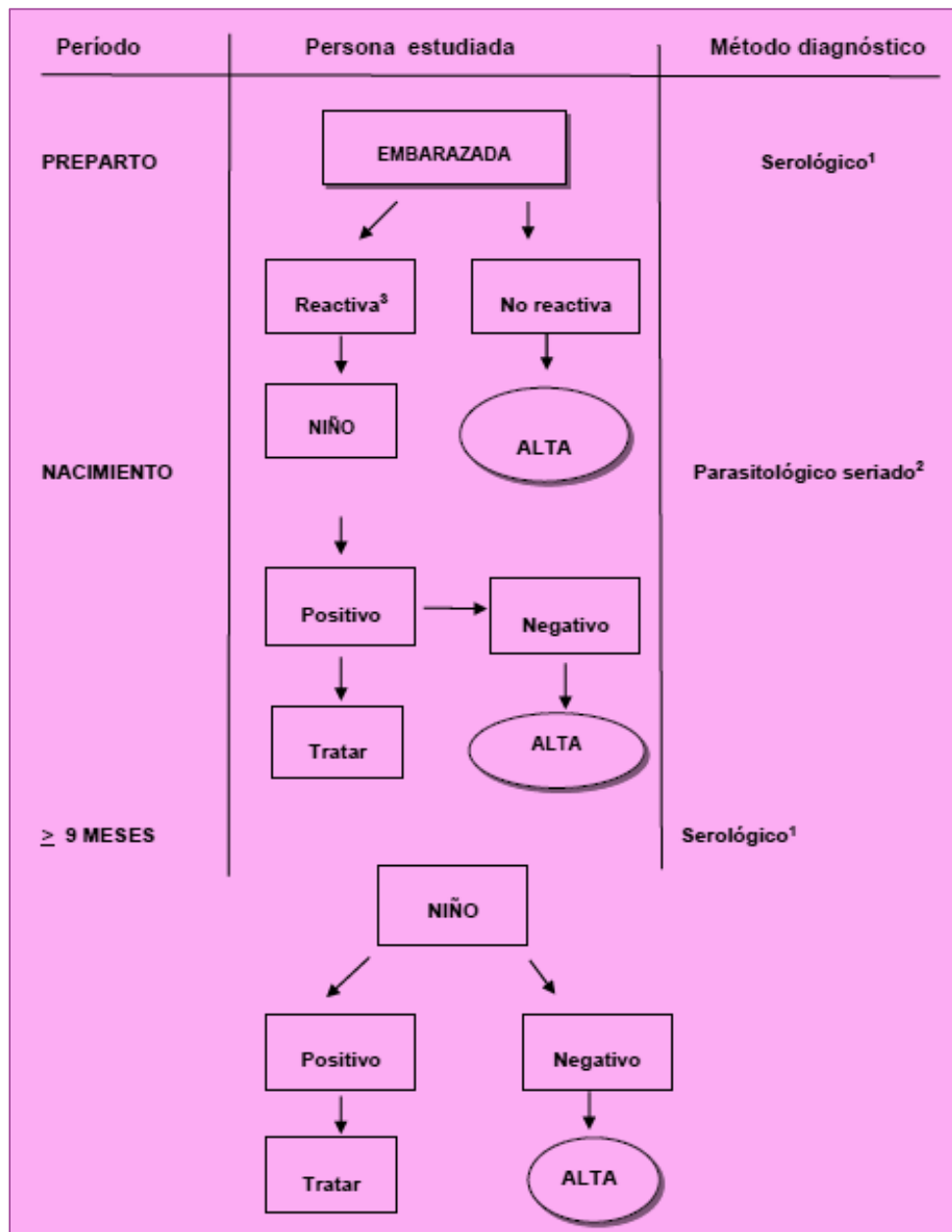


FIGURA 1. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO *IN UTERO*

1. POR MÉTODOS ESTANDARIZADOS
2. BÚSQUEDA DE PARÁSITOS POR TÉCNICAS DE STROUT, MICROHEMATOCRITO U OTROS MÉTODOS PARASITOLÓGICOS
3. OFRECER TRATAMIENTO TRIPANOMICIDA EN EL POSTPARTO (OPORTUNIDAD SEGÚN CONDICIÓN [INFECTADO-NO INFECTADO])

Caso confirmado de enfermedad congénita. Hijo de madre con serología reactiva para la enfermedad de Chagas y hasta los 9 meses de edad con

observación directa del parásito y a partir de esa edad con dos técnicas serológicas diferentes positivas y que una de ellas sea ELISA o IFI.<sup>(23)</sup>

### **Tratamiento**

Las drogas disponibles para el tratamiento son benznidazol y nifurtimox.<sup>(3)</sup>

Es posible tratar recién nacidos/lactantes y niños infectados con una expectativa de curación (negativización parasitológica y serológica) de 90-95% hasta los 3 años de vida.

Benznidazol (MR Abarax). Se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. Dosis: recién nacidos y lactantes 8-10 mg/kg/día y niños, 7-10 mg/kg/día por vía oral durante 60 días.

Nifurtimox. La dosis en recién nacidos y lactantes hasta los 2 meses de edad es de 10-12 mg/kg/día por vía oral dos veces por día; > 2 meses hasta 12 años, 10-12 mg/kg/día por vía oral tres veces por día; y, adolescentes 8-10 mg/kg/día por vía oral tres veces por día

Las precauciones son las descritas en el manejo de la mujer.

### **Prevención**

- Rociamiento de la casa y sus alrededores con insecticidas de acción residual
- Mejora de las viviendas y su limpieza para prevenir la infestación por el vector
- Medidas preventivas personales, como el empleo de mosquiteros, adecuadas prácticas higiénicas en la preparación, el transporte, el almacenamiento y el consumo de los alimentos
- Desarrollo de actividades de información, educación y comunicación contextualizadas para los diferentes actores y

escenarios sobre las medidas preventivas y los instrumentos de vigilancia

- Tamizaje o cribado de los hemodonantes
- Pruebas de cribado en órganos, tejidos o células donados y en los receptores de éstos
- Acceso al diagnóstico y el tratamiento para las personas en las que esté indicado el tratamiento antiparasitario, especialmente los niños y las mujeres en edad fértil antes del embarazo
- Estudio de los recién nacidos y otros hijos de madres infectadas que no hayan recibido antes tratamiento antiparasitario para diagnosticarlos y tratarlos oportunamente.

## **Infección por *Toxoplasma gondii***

### **Epidemiología**

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria con distribución universal y ampliamente difundida. Se estima que el 30 % de la población mundial está infectada.

Son reservorios de *T. gondii* los mamíferos y aves en los que los quistes tisulares permanecen viables durante períodos prolongados y probablemente durante toda la vida. El gato es el huésped definitivo y con primoinfección (transmite la infección durante 7-20 días).<sup>(24)</sup>

De los tres linajes de *T. gondii* en Argentina se han detectado en los reservorios animales los tipos clonales III (ToxoDB PCR-RFLP genotipo #2) y II (genotipos ToxoDB #1 y #3).<sup>(25)</sup>

La primoinfección comienza comúnmente a partir del segundo año de vida y es tanto más frecuente cuanto más bajo es el nivel socioeconómico-cultural de la comunidad.

La infección es adquirida por la mujer mediante la ingesta de alimentos/agua contaminados (carne cruda o insuficientemente cocida generalmente de mamíferos intermediarios). Otras vías son: percutánea, TMH, transfusional, transplante de órganos, accidente de laboratorio.

La seroprevalencia es variable según el área, estilo de vida y alimentación; y aumenta con la edad. Los datos referidos a infección aguda en la gestante y la incidencia de toxoplasmosis congénita /1.000 nacidos vivos difieren por región.

En las últimas dos décadas, se ha observado una disminución de la seroprevalencia,<sup>(26)</sup> lo cual resulta en un aumento del riesgo de presentar la infección aguda durante la gestación. Pero, no se ha registrado un aumento en la tasa de incidencia de toxoplasmosis prenatal. La seroprevalencia en gestantes en Argentina es > 20 %.<sup>(27, 28)</sup>

Son de interés la infección/enfermedad aguda en la gestante por el riesgo potencial para el producto y en las inmunocomprometidas en quienes también la reactivación puede cursar en forma moderada-grave.

La incidencia de la infección primaria en la embarazada tiene un rango de 1 -> 15/10.000 embarazos. La incidencia de toxoplasmosis congénita se estima en 1-6,6/10.000.

### **Clínica**

La infección en la gestante puede ser: aguda, crónica o reactivada.

Período de incubación: difícil de determinar; entre 5 y 20 días en brotes.

La infección en las inmunocompetentes es habitualmente asintomática (90 %).



Las manifestaciones clínicas son infrecuentes (forma ganglionar, exantemoganglionar, ocular, sistémica (con/sin localizaciones metastáticas)).<sup>(29)</sup>

Las dos últimas son raras.

- *Formas ganglionares (toxoplasmosis linfoganglionar):* el síndrome mononucleósico se observa habitualmente en adolescentes y adultas jóvenes. Es de comienzo insidioso, con leve malestar, subfebril durante varios días, con hallazgo la mayoría de las veces casual, de adenomegalias cervicales y esplenomegalia. Rara vez tiene iniciación brusca, con fiebre, adenomegalias y faringoamigdalitis, pudiendo acompañarse de cefalea y polialgias. Es excepcional la presentación de exantema máculo-papular eritematoso en la fase inicial de la enfermedad. Pueden comprometerse varios grupos linfáticos; las adenopatías son discretas, no sensibles al tacto, en general < 3 cm de diámetro, sin periadenitis ni fistulización. En la gestante inmunocompetente el curso clínico es benigno y autolimitado. Si presenta síntomas y/o signos, éstos se resuelven habitualmente en algunas semanas persistiendo rara vez más de un año. Las linfadenopatías pueden oscilar de tamaño durante la evolución.
- *Formas sintomáticas localizadas:* a) nerviosa: meningoencefalitis a líquido claro y síndrome de Guillain Barré; b) cardíaca (miocardiopatía); c) ocular: coriorretinitis (es habitual la afectación del polo posterior, en general reagudización de un proceso previo prenatal); d) respiratoria (neumonía intersticial); e) hepática (disfunción hepática/hepatitis); f) musculoesqueléticas (miositis, polimiositis, paresia); g) abdominal (dolor abdominal por adenopatías mesentéricas o retroperitoneales); h)

hematológica (púrpura trombocitopénica). Cualquiera de estas localizaciones puede acompañar al cuadro linfoganglionar. Se ha asociado con desorden obsesivo-compulsivo, esquizofrenia y aumento de la latencia de los reflejos.

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (antecedentes referidos a hábitos alimentarios, contacto con gatos, actividad); clínico (enfermedad febril inespecífica, síndrome mononucleósico, enfermedad sistémica) y por métodos auxiliares del laboratorio especializado. Los exámenes del laboratorio de rutina no aportan datos de orientación (en el recuento y fórmula leucocitaria, normopenia y linfocitosis; en < 10 % de los casos se observan linfocitos atípicos y en ocasiones eosinofilia moderada, monocitosis).<sup>(29)</sup>

Determinación de IgG (técnicas sensibles y tempranas: IFI, EIA/ELISA, AD y Sabin-Feldman) e IgM (técnica de inmunocaptura absorbente [ISAGA] o ELISA doble sandwich [DS-ELISA]) de rutina (si no presenta determinaciones previas) en la primera consulta por gestación. La detección de anticuerpos IgG específicos indican la inmunidad de la gestante. Los títulos elevados se observan en la infección reciente y persisten durante meses; mientras que en las infecciones pasadas predominan los títulos bajos (< 1024). Debe considerarse que un título bajo puede ser el inicio de la curva ascendente de la IgG en una primoinfección. El hallazgo de un ascenso significativo (mínimo, aumento al cuádruple) de títulos de IgG en muestras pareadas obtenidas con 14-21 días de diferencia señalan la infección aguda. Es infrecuente su detección porque el aumento es rápido y los títulos ya están elevados en la primera muestra.<sup>(28, 29)</sup>

La IgM específica se encuentra solamente en la infección aguda a partir de la 1ª-2ª semana y persiste hasta 24 meses. Una determinación IgM negativa con una técnica de inmunocaptura (ISAGA o DS-ELISA) asociada a

la presencia de IgG en baja concentración, prácticamente excluye la infección aguda durante el primero y segundo trimestre y permite considerar a estas embarazadas como previamente inmunes. En el tercer trimestre una determinación de IgM negativa no descarta completamente la posibilidad de una primoinfección temprana durante el embarazo. <sup>(28, 29)</sup>

Otras pruebas. Los resultados positivos deben ser complementados mediante reacciones de Sabin Feldman o Dye-test, IFI IgG, el test de Remington, la determinación de IgE e IgA específicas por técnicas de inmunocaptura y la prueba de avidéz) permiten confirmar/descartar la infección aguda. La prueba más accesible es el test de avidéz IgG; los anticuerpos de baja avidéz (< 30 % o < 0,3) se observan en los primeros 3-5 meses de infección. <sup>(28, 29)</sup>

Las embarazadas susceptibles (pruebas serológicas específicas IgG e IgM negativas) deben ser evaluadas mensualmente durante el embarazo para detectar oportunamente una posible seroconversión; una de las recomendaciones es realizar sólo la prueba de avidéz IgG (costo-efectiva). <sup>(28, 29)</sup>

La **FIGURA 2** muestra la respuesta de anticuerpos IgA, IgG e IgM anti-*T. gondii*.

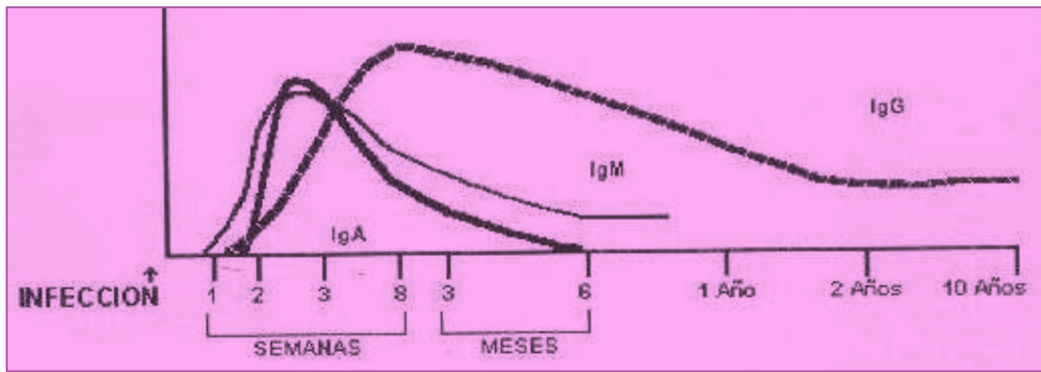


FIGURA 2. ANTICUERPOS IgA, IgM E IgG EN RESPUESTA A LA INFECCIÓN POR *T. GONDII*<sup>(28)</sup>

En el **CUADRO 2** se reseña la interpretación de las combinaciones posibles de los estudios serológicos.<sup>(30)</sup>

IgG	IgM	AVIDEZ	INTERPRETACIÓN
Negativa	Negativa	-	Sin evidencia de infección (no inmune)
Negativa	Positiva	-	Infección aguda probable o resultado falso positivo Solicitar nueva muestra
Positiva	Negativa	-	Infección pasada por <i>T. gondii</i>
Positiva	Indeterminada	Baja	Probable infección por <i>T. gondii</i> > 1 año o reacción positiva falsa. Dye-test, repetir test de avides, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA
Positiva	Positiva	Alta	Infección en los últimos 18 meses, más probablemente > 12 semanas. Gestación > 1 trimestre enviar muestra al laboratorio de referencia, Dye-test, repetir test de avides, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA
Indeterminado	Negativa	-	Nueva muestra con diferente técnica
Indeterminado	Indeterminada	-	Nueva muestra con diferente técnica

IgG	IgM	AVIDEZ	INTERPRETACIÓN
Indeterminado	Positiva	-	Infección aguda o falso positivo. Nueva muestra  Si hay viraje de IgG o permanece indeterminada, enviar a laboratorio de referencia, Dye-test, test de avidéz, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA

CUADRO 2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SEROLÓGICOS<sup>(30)</sup>

Caso confirmado: mediante las pruebas específicas del laboratorio, seroconversión por IgG (aumento como mínimo al cuádruple de los títulos), IgM reactiva con anticuerpos IgG de baja avidéz, con/sin manifestaciones clínicas.

### Tratamiento

El tratamiento sólo está indicado en la <sup>(28-31)</sup>

- *Coriorretinitis aguda/reactivación.* Pirimetamina 2 mg/kg/día durante dos días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg día (máximo 4 g/día) dividido en dos tomas hasta 4-6 semanas después de la mejoría de las lesiones + ácido folínico (leucovorina cálcica) 5-20 mg tres veces por semana. Puede indicarse corticoide sistémico (prednisona 1 mg/kg/día)/intravítreo. Se ha propuesto el tratamiento quimioproláctico para evitar recurrencias.
- *Inmunocomprometida.* Pirimetamina 2 mg/kg/día durante 2 días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg día (máximo 4 g/día) dividido en dos tomas hasta 4-6 semanas después de la resolución de las manifestaciones + ácido folínico (leucovorina cálcica) 5-20 mg tres veces por semana.

- *Gestante.* Espiromicina 3 g/día en dos tomas alejadas de las comidas, hasta que la infección del producto de la concepción sea excluida a las 21 semanas. Si está infectado se rota a pirimetamina 100 mg/día dividido en dos tomas durante 2 días y continuar con una dosis de 50 mg/día + sulfadiazina + ácido fólico (en las dosis citadas en el apartado anterior) hasta el parto.

## **Afectación del producto de la concepción**

### **Epidemiología**

La tasa estimada de infección del producto en la primoinfección de la madre oscila entre 1-30 %. Es excepcional que ocurra en la reinfección.<sup>(28,30)</sup> Depende de: la duración de la parasitemia materna, la carga parasitaria, la virulencia/linaje del agente, la edad gestacional en la que se produce la infección, el tiempo durante el cual la placenta es permeable al parásito, la respuesta inmune materna, la transferencia placentaria de anticuerpos y la capacidad de respuesta inmune propia.

### **Clínica**

En el Cuadro 3 se presenta la frecuencia porcentual del riesgo y daño del producto en la infección toxoplásmica según edad gestacional.

EDAD GESTACIONAL/TRIMESTRE			
	I	II	III
Riesgo	17 %	25 %	65 %
Daño	14 %	9 %	0 %

CUADRO 3. INFECCIÓN TOXOPLÁSMICA DURANTE LA GESTACIÓN, RIESGO Y DAÑO SEGÚN TRIMESTRE

Las formas de presentación son<sup>(28, 32-34)</sup>

- Asintomática
- Enfermedad neonatal temprana: hepatoesplenomegalia, adenomegalias, ictericia, neumonía intersticial, exantema eritemato-máculo-papular, miocarditis
- Enfermedad moderada-grave (primeros meses de vida): síndrome febril, sintomatología/signos meníngeos (rigidez de nuca, hipertensión de fontanela, signos de foco), alteraciones oculares (estrabismo, enturbiamiento del humor vítreo, iridociclitis, coriorretinitis)
- Enfermedad secuelar o con manifestaciones tardías: coriorretinitis, convulsiones, macrocefalia por hidrocefalia, calcificaciones cerebrales diseminadas, parálisis espástica, retardo psicomotor, micro-oftalmia, estrabismo, nistagmus, coriorretinitis, sordera

La tríada clásica de Sabin: hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis se observa en ocasiones.

### **Diagnóstico**

En la vida intrauterina. La obtención del líquido amniótico se realiza en situaciones particulares. Se investiga la presencia del parásito mediante la técnica de NAAT por PCR fluorescente con análisis de fragmentos de DNA/q-PCR (con la primera técnica el límite de detección oscila entre 10-100 parásitos y con la segunda es de 1.000 parásitos) o el aislamiento del parásito por prueba biológica (inoculación al ratón).

Investigación del parásito en placenta por técnica de PCR, inoculación al ratón. La sensibilidad de estos métodos es de 52-71 % y 67 %, respectivamente, mientras que la especificidad alcanza el 97-99 % y 100 %.

Investigación de *T. gondii* en sangre de cordón por técnica PCR.

En el recién nacido/lactante/niño.<sup>(28, 32-34)</sup> determinaciones de IgG, IgM, IgA e IgE específicas. La primera atraviesa la placenta y el título obtenido al nacimiento generalmente coincide con el materno. Los títulos de IgG mayores o la presencia de IgM y/o IgA que no atraviesan la placenta, son indicadores de infección prenatal. Para la detección de IgM e IgA las técnicas de inmunocaptura son las más adecuadas por su sensibilidad y especificidad. Es importante la determinación de ambas inmunoglobulinas porque en algunos niños infectados solo se detecta una. La técnica de ISAGA para IgM tiene una sensibilidad del 80 % y para IgA del 83 %; la realización de ambas determinaciones incrementa la sensibilidad al 91,4 %.

Aún con estas pruebas negativas el niño será considerado no infectado cuando la IgG se haya negativizado. La persistencia de IgG al año de vida confirma la infección prenatal.

Otros estudios.<sup>(28, 32-34)</sup> Imágenes. a) Formulado el diagnóstico de infección aguda materna, la evolución fetal se controla con ultrasonografía tridimensional. A nivel del SNC pueden observarse dilatación ventricular simétrica, zonas hiperecoicas cerebrales y raramente calcificaciones. Otros signos ecográficos son: engrosamiento de la placenta, hepatoesplenomegalia y ascitis. Se encuentran en el 65 % de las infecciones en el primer trimestre y en el 20 % de las ocurridas en el segundo trimestre. B) En el recién nacido: ultrasonografía transfontanelar cerebral, ocular, abdominal, oftalmoscopia indirecta.

En la **FIGURA 3** se presenta el algoritmo de estudio en el recién nacido.





FIGURA 3. ALGORITMO DE ESTUDIO EN EL RECIÉN NACIDO<sup>(28)</sup>

Caso confirmado: IgM específica reactiva con/sin manifestaciones clínicas compatibles (enfermedad/infección).

### Tratamiento

Se indica el tratamiento específico en el recién nacido<sup>(28, 31-34)</sup>

- *Sintomático*: pirimetamina (2 mg/kg/día durante dos días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg/día en dos dosis diarias + ácido fólico 5-10 mg tres veces por semana durante 2-6 meses y se continúa tres veces por semana hasta los 12 meses de edad). Si hay evidencia de compromiso del SNC (meningoencefalitis si la proteinorraquia es > 1 g/L)/coriorretinitis activa se agregarán corticoides (prednisona 1,5 mg/kg/día en dos dosis).
- *Asintomático*: se categorizará el estado de infección de acuerdo a la evaluación serológica y los estudios complementarios (fondo de ojo y ecografía cerebral).

Si se confirma infección se debe iniciar tratamiento con pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico hasta el año de edad. La persistencia de IgG después de los 12 meses de vida o la detección de IgM, IgA específicas en el transcurso del seguimiento se interpreta como infección aguda y requiere tratamiento para prevenir las secuelas tardías.

El tratamiento durante un año con pirimetamina + sulfadiazina desde el nacimiento en los niños con infección prenatal sin manifestaciones neurológicas resultó en normalidad, mientras que en aquéllos con enfermedad neurológica moderada/grave el resultado fue favorable en > 72 %. El 99 % de los niños sin manifestaciones neurológicas y el 64 % de los que tenían compromiso neurológico no presentaron nuevas lesiones oculares.<sup>(34)</sup>

## **Prevención**

### **Primaria**

Las gestantes susceptibles deben ser informadas sobre las medidas de prevención primaria (medidas higiénico-dietéticas) que comprenden:<sup>(28-34)</sup>

- Higiene de manos antes de ingerir alimentos
- Ingestión de carne cocida (> 66 °C en la parte central)
- Congelación a -20 °C durante 24 horas destruye los bradizoitos de la carne
- Lavado minucioso de las manos después de manipular vegetales frescos. Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne/vegetales/hortalizas crudas
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron lavados cuidadosamente con agua segura
- No ingerir alimentos que combinen los crudos con los cocidos

- Si realiza trabajos de jardinería o manipula carne cruda, debe usar guantes y después lavarse las manos
- Alimentar a los gatos con productos secos, enlatados, hervidos e impedirles la caza (mantenerlos como mascotas dentro del hogar)
- Controlar a los gatos callejeros y evitar que tengan acceso al domicilio/peridomicilio
- Evitar contacto con las heces de gato. Si posee mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes e higiene de manos posterior, ya que los ooquistes son infectantes a partir de las 36 horas de su eliminación y sobreviven a temperaturas entre 4-37 °C.

### **Secundaria**

Está dirigida a proteger al producto de la infección materna. Se debe realizar a la madre el tamizaje serológico para la infección por *T. gondii*, con el propósito de detectar la infección primaria. <sup>(38-34)</sup>

## **Enfermedades virales**

### **Rubéola**

#### **Epidemiología**

La rubéola es una enfermedad febril exantemática e inmunoprevenible desde finales de los años 60 y pasible de erradicación.

El *síndrome de rubéola congénita* (SRC) caracterizado por cataratas, sordera y cardiopatía congénita fue descrito por el oftalmólogo australiano Norman Gregg en la década del 40. Su conocimiento se amplió durante la pandemia de rubéola, particularmente con los estudios realizados en los Estados Unidos. Fue la segunda infección viral de TMH comunicada.

El cumplimiento de la meta de eliminación de la enfermedad y del SRC (< 1/100.000 nacidos vivos) establecidas por la OMS se debía lograr en el año 2010.

Fue alcanzada por los países de la subregión latinoamericana en el año 2016.

En Argentina, la última epidemia ocurrió a finales de los 90, el último caso de rubéola en el año 2008 y de SRC en el 2009. Un caso de rubéola fue confirmado en un niño no vacunado residente en la ciudad de Buenos Aires y no se identificó la fuente de infección en junio 2019.<sup>(35)</sup>

Sin embargo, la enfermedad puede reemerger, por la reintroducción a través de viajeros. Ello se debe a que no se han sostenido desde el año 2015 las coberturas vacunales con triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis) > 95 % que es el mínimo requerido para una enfermedad eliminada.

### **Clínica**

El período de incubación es de 12-23 días (en general, 14-17 días).

El 25-50 % de las infecciones son asintomáticas.<sup>(36)</sup>

El período de invasión o prodrómico se prolonga por 1-5 días. Puede ser: asintomático o sintomático. El inicio es brusco con hipertermia, astenia psicofísica, hiporexia, algias generalizadas (cefalea, mialgias, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies), rinitis, conjuntivitis, faringoamigdalitis eritematosa o eritemato-ramosa o eritemato-ramosa-petequial con odinofagia u odinodisfagia, macropoliadenopatías cervicales (son constantes las suboccipitales; también se encuentran retroauriculares y cervicales posteriores) o generalizadas, esplenomegalia (inconstante). El período de estado o exantemático cursa con las manifestaciones citadas y el exantema eritemato-máculo-papular roseoliforme o morbiliforme o

escarlatiniforme o mixto marca el comienzo de este período. El exantema comienza en la cara y se generaliza en menos de 24 horas. Predomina en tronco, es suave al tacto, vitropresión positiva y a veces confluyente; puede ser pruriginoso. Cuando se ha completado la generalización del exantema, la temperatura alcanza la normopirexia y comienza la mejoría subjetiva. Dura 1-4 días. La involución del exantema eritemato-máculo-papular ocurre en 2-4 días.<sup>(36, 37)</sup>

La convalecencia es de 3-6 semanas con astenia psicofísica y en ocasiones, hiporexia. Las adenomegalias y las artralgias pueden persistir 3-6 semanas.<sup>(35)</sup>

La transmisibilidad por la microgota salival ocurre desde 7 días antes a 4-7 días después del período exantemático.<sup>(37)</sup>

Las complicaciones son: articulares (artralgia, sinovitis, artritis), neurológicas (meningoencefalitis a LCR claro, meningoencefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis), hematopoyéticas (púrpura trombocitopénica), respiratorias (neumonía intersticial), cardíacas (miocarditis, pericarditis).<sup>(37)</sup>

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (antecedente vacunal doble/triple viral, viaje, contacto), clínico (caso sospechoso, enfermedad febril  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  con exantema generalizado)<sup>(35)</sup> y por métodos auxiliares del laboratorio especializado.

La toma de muestras de sangre, hisopado faucial y orina es obligatoria. Se utilizarán para cultivo, aislamiento e identificación y NAAT por PCR en el laboratorio de referencia. Se realizan también la serología IgM (se detecta por alrededor de 8 semanas) e IgG, ésta última en muestra pareada. El estándar de oro para el estudio de IgG rubéola es la técnica de neutralización.<sup>(36, 38)</sup>

Puede realizarse la amniocentesis para investigación del virus rubéola en el líquido amniótico<sup>(39)</sup> y ante la interrupción del embarazo la investigación en tejidos fetales por NAAT.

Caso confirmado: es el caso sospechoso con confirmación por examen específico del laboratorio especializado o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio o nexo.

Caso compatible: un caso en el que clínicamente se sospecha rubéola, que no es objeto de una investigación completa. Pueden clasificarse en esta categoría los casos en los cuales no se logra localizar o se pierde el paciente antes que concluya la investigación, o no se hayan obtenido muestras biológicas para el diagnóstico de laboratorio y no exista un vínculo epidemiológico. El caso se clasificará basándose en los síntomas clínicos y los datos epidemiológicos.

### ***Tratamiento***

No se dispone de tratamiento específico, es higiénico-dietético y sintomático (antipirético, analgésico).<sup>(37)</sup>

### ***Afectación del producto de la concepción***

#### ***Clínica***

Las posibilidades evolutivas de la infección del producto según edad gestacional se presentan en el **CUADRO 4**.

EDAD GESTACIONAL A LA INFECCIÓN MATERNA (SEMANAS)	FRECUENCIA PORCENTUAL DE RUBÉOLA PRENATAL
1-4	61-100
5-8	25
9-12	8-52
13-20	16

CUADRO 4. POSIBILIDADES EVOLUTIVAS DE LA INFECCIÓN DEL PRODUCTO POR VIRUS RUBÉOLA SEGÚN EDAD GESTACIONAL

Las alteraciones del desarrollo que pueden observarse al nacimiento o durante los primeros meses de vida corresponden a: <sup>(36, 37, 40)</sup>

- *Retraso del crecimiento*: > 50 % de los recién nacidos y persiste en la vida postnatal.
- *Déficit de audición* (por lesión del órgano de Corti): la hipoacusia de grado variable uni/bilateral es permanente y la manifestación más frecuente.
- *Alteraciones oculares*: las cataratas uni/bilaterales están presentes en el 30 % de los casos. También puede haber microoftalmia uni/bilateral, glaucoma congénito, coriorretinitis en sal y pimienta (focos de pigmentación negra intercalados con otros de despigmentación) y opacidades corneales. <sup>(41)</sup>
- *Alteraciones cardiovasculares*: entre los defectos del tabicamiento cardíaco, la persistencia del ductus (conducto arterioso) es la alteración más frecuente. Otras son: estenosis de la arteria pulmonar, comunicación interauricular/interventricular y coartación de la aorta. La miocarditis necrotizante es infrecuente y fatal.

- *Alteraciones hematológicas:* trombocitopenia con disminución de los megacariocitos en la médula ósea, habitualmente transitoria. También puede cursar con anemia, anemia hemolítica.
- *Alteraciones del SNC:* 10-20 % tiene una meningoencefalitis evolutiva (persiste durante meses) y es la causa del deterioro psicomotor progresivo. Otras alteraciones infrecuentes son microcefalia, calcificaciones cerebrales, síndrome convulsivo, hipotonía, hidrocefalia. La panencefalitis esclerosante subaguda se presenta después de los 11 años.
- *Alteraciones osteoarticulares:* en huesos largos rarefacción ósea, micrognatia, fisura palatina, pie cavo.
- *Alteraciones digestivas:* atresia esofágica/duodenal/yeyunal,<sup>(17)</sup> ictericia obstructiva, hepatomegalia, hepatitis.
- *Alteraciones genitourinarias:* agenesia/ectopía renal, riñón poliquístico, hidronefrosis, duplicación ureteral, criptorquidia, hipospadias.
- *Alteraciones respiratorias:* neumonía intersticial.
- *Alteraciones cutáneas:* exantema eritemato-máculo-papular crónico/hemorrágico, anomalías en los dermatoglifos, máculas eritematosas en mora (corresponden a focos de eritropoyesis dérmica).<sup>(18)</sup>
- *Manifestaciones del sistema reticuloendotelial:* adenitis, esplenomegalia.
- *Alteraciones del sistema inmunitario:* hipogammaglobulinemia (transitoria), hipoplasia tímica (infrecuente y letal).

El recién nacido/lactante con SRC puede transmitir el virus hasta los 24 meses de edad por las secreciones (respiratorias) y excreciones (orina).



Las manifestaciones descritas por la formulación del diagnóstico en el > 2 años son:

- *Alteraciones del desarrollo psicomotor:* deambulación retrasada, retraso intelectual, alteraciones del comportamiento/aprendizaje/lenguaje, autismo.
- *Alteraciones endocrinas:* diabetes mellitus, déficit de hormona de crecimiento, hiper/hipotiroidismo, pubertad precoz.
- *Alteraciones óseas:* deformidades, alteraciones dentarias.
- *Alteraciones oculares:* neovascularización sub-retiniana, ocurre en la niñez o adolescencia en niños con retinopatía; causa cicatrices de la mácula con pérdida de la visión.

### **Diagnóstico**

Es epidemiológico (antecedentes de enfermedad febril exantemática materna/vacunación específica/viaje), clínico (caso sospechoso, recién nacido o lactante que presenta uno o más síntomas y signos: cataratas/glaucoma, cardiopatía, pérdida de audición, retinopatía pigmentaria acompañados o no de púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, retraso mental, meningoencefalitis, osteopatía)<sup>(42)</sup> y por los métodos del laboratorio especializado.<sup>(38)</sup>

Cultivo y aislamiento viral, estudio por NAAT (PCR) en muestras de sangre y las obtenidas por hisopado nasofaríngeo y orina. Se realiza en los laboratorios de referencia. El rescate viral tiene importancia para la vigilancia epidemiológica molecular de la circulación del virus rubéola en el país.<sup>(43)</sup> El estudio se reitera hasta los 12-24 meses en muestras de hisopado faucial y orina porque la excreción viral es prolongada.

La IgM (el producto infectado es capaz de sintetizarla desde la 16ª semana) es detectable al nacimiento y continúa su incremento hasta los 6

meses de la vida extrauterina en que inicia el descenso. Persiste hasta el año de edad. La IgG se caracteriza porque el pasaje transplacentario que se inicia entre las 12-16ª semanas. Está presente en títulos elevados al nacimiento y declinan hasta el tercer mes. Los anticuerpos propios se incrementan y alcanzan los valores máximos al final del primer año de vida. El seguimiento para el diagnóstico virológico debe realizarse cada 3-6 meses hasta los 24 meses de edad.

Caso confirmado: caso sospechoso con IgM específica reactiva o persistencia de IgG específica después del 9º mes o aislamiento viral a partir de secreciones faríngeas u orina.<sup>(42)</sup>

Caso probable: caso sospechoso sin muestra biológica o seguimiento adecuado: falla de la vigilancia.<sup>(42)</sup>

Se realizan otros estudios al recién nacido/lactante de imágenes (radiografía tórax y huesos largos, ultrasonografía cerebral/cardíaca/abdominal, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear); estudios funcionales (ecocardiograma, potenciales evocados visuales y auditivos).<sup>(37)</sup>

### **Tratamiento**

El SRC no tiene tratamiento específico, es sintomático y de sostén.

Se realizan en el niño: el tratamiento quirúrgico de la/s catarata/s y los defectos de tabicamiento cardiovascular, el soporte mediante audífonos, la estimulación temprana, la educación especializada (por discapacidad visual y/o auditiva y/o neurológica). A los padres se les brinda el apoyo psicológico por cuanto el niño requerirá asistencia y tratamiento integral por períodos muy prolongados (años).<sup>(37)</sup>

## **Prevención**

Las estrategias a utilizar son: lograr y sostener coberturas rutinarias de vacunación con triple viral > 95 % por programa regular (12 meses e ingreso escolar); vacunación de las personas nacidas a partir del año 1965 que no acrediten dos dosis después del año de edad; control de foco dentro de las 24-48 horas de notificado el caso sospechoso; determinación cuantitativa de IgG rubéola en la gestante que no disponga de la certificación de la vacunación.

Debe lograrse el cumplimiento del Calendario de Vacunación pregestacional, incorporando los antecedentes vacunales a la anamnesis, de rutina en las consultas pregestacionales.

Las campañas de seguimiento con vacuna triple viral se realizan cuando se alcanza el número de nacidos vivos de una cohorte sin vacunar. Se llevará a cabo en el mes de octubre 2022.

La vigilancia epidemiológica integrada (sarampión-rubéola) y del SRC debe ser mejorada por el riesgo de reintroducción ante el descenso sostenido de las coberturas vacunales desde el año 2015.

## **Varicela (infección por herpesvirus varicela-zóster)**

### **Epidemiología**

La varicela es una enfermedad inmunoprevenible desde los años 80.

Tiene distribución universal y prevalencia estacional en los climas templados, fin del invierno-primavera.<sup>(44)</sup>

En Argentina es una enfermedad endémica. Las epidemias cíclicas ocurrían con intervalos de 3-5 años y el grupo de edad más afectado fue el

< 6 años. La prevalencia serológica en la era prevacunal (anticuerpos IgG anti-varicelazoster) a partir de los 15 años era > 74,6 %.

La vacunación universal se introdujo para la cohorte de nacidos a partir del 1º de octubre 2013 en dosis única a los 15 meses en el año 2015. El impacto logrado es el control de la enfermedad (menor número de casos y aumento del intervalo interepidémico).

En el año 2021, se introdujo al Calendario Nacional la segunda dosis al ingreso escolar para las mismas cohortes que se aplica a partir del 1º de enero 2022.<sup>(45)</sup>

El embarazo de niñas/adolescentes aumenta el riesgo de la enfermedad en la madre y en el producto de la concepción.

La susceptibilidad en la edad fértil implica riesgo de padecer la enfermedad en la gestación. Se ha estimado en 1-5 casos/10.000 embarazos y el de transmisión vertical 0,7 % global, 0,4 % antes de las 13 semanas, 2-2,2 % entre las semanas 13-20.<sup>(46)</sup>

### **Clínica**

El período de incubación dura 11-21 días (promedio 14-15 días). Las manifestaciones del período de invasión o prodrómico pueden pasar desapercibidas en el niño < 5 años eutrófico. Cuando están presentes duran 1-2 días y en los adolescentes y adultos se manifiesta como un síndrome infeccioso inespecífico con mialgias (raquialgia/lumbalgia) y enantema orofacial eritematovesicular con un elemento de mayor tamaño próximo a la úvula. Sigue el período de estado o exantemático con la presentación de las lesiones generalizadas muy pruriginosas y en brotes sucesivos que toman todo el cuerpo. Evolucionan de máculo-pápula eritematosa a la formación de una vesícula en la zona central que se deprime (pseudoumbilicación) para iniciar la formación de la costra que

tiene un crecimiento centrífugo. Esta característica evolutiva y los brotes sucesivos determinan el signo patognomónico del polimorfismo local y general o del cielo estrellado.<sup>(44)</sup>

Las formas clínicas de presentación se relacionan con las características del exantema: monomorfa, úlcero-necrótica, purpúrica o hemorrágica.<sup>(44)</sup>

Las complicaciones son de piel y partes blandas por sobreinfección de las lesiones (impétigo, celulitis, absceso, fascitis, miositis), respiratorias (laringitis, neumonía intersticial, neumonía bacteriana), neurológicas (convulsiones, ataxia o cerebelitis, meningoencefalitis a LCR claro, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis), cardiovasculares (miocarditis, pericarditis), hematológicas (púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico), hepáticas (disfunción, hepatitis).<sup>(44)</sup>

En la embarazada, la complicación respiratoria (neumonía varicelosa) es la de mayor gravedad con una letalidad > 40 %.<sup>(47, 48)</sup>

### **Diagnóstico**

Es epidemiológico (situación en el área, contacto con varicela, antecedente de vacunación específica) y clínico (enfermedad febril con exantema eritematomáculo-pápulo-vesículo-costroso).

Por las características patognomónicas del exantema, no es necesaria la confirmación de laboratorio para el diagnóstico.

Los métodos auxiliares del laboratorio especializado quedan limitados a casos atípicos en inmunocomprometidas, por ejemplo.

Pueden realizarse el citodiagnóstico de Tzanck (observación de inclusiones intranucleares, hallazgo común para las infecciones por VZV y HSV). Es accesible, de muy bajo costo, alta sensibilidad y baja especificidad. La investigación de antígenos VZV en material obtenido del

lecho vesicular por DFA, requiere el equipamiento y es operador-dependiente. La determinación de IgM y IgG (par serológico) específicas están disponibles.<sup>(44)</sup>

Caso confirmado: persona con exantema eritemato-máculo-pápulo-vesiculocostroso, polimorfo, de distribución centripeta, con nexo epidemiológico.

En la embarazada podría realizarse la amniocentesis para investigación del VZV por NAAT en el líquido amniótico y la determinación de alfafetoproteína.<sup>(49)</sup> En material de aborto/mortinato, investigación en tejidos de VZV por técnicas de inmunohistoquímica o PCR.

La ultrasonografía seriada permite detectar la/s anomalía/s del desarrollo (crecimiento, miembros, etc.) cuando la infección ocurrió en las primeras 20 semanas de gestación.<sup>(44)</sup>

### **Tratamiento**

No se recomienda el uso de aciclovir rutinariamente en la gestante con varicela no complicada. Puede utilizarse por vía oral a partir del segundo trimestre.

Está indicada la administración de aciclovir intravenoso en dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas durante 5-10 días en la mujer inmunocomprometida o ante la presencia de complicaciones graves.<sup>(48)</sup>

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

El potencial teratogénico fue descrito en 1947. Las alteraciones del desarrollo se han observado en los recién nacidos de madres que padecieron la enfermedad entre las 8-20 semanas de gestación y son.<sup>(44)</sup>

- *Alteraciones del desarrollo:* déficit del crecimiento intrauterino.

- *Alteraciones de piel y partes blandas*: lesiones cicatrizales de piel, piel desnuda, atrofia muscular.
- *Alteraciones del SNC*: microcefalia, atrofia cortical/cerebelosa, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, rizomielia, convulsiones, déficits sensitivos, retardo psicomotor.
- *Alteraciones oculares*: microoftalmia, cataratas, coriorretinitis, nistagmus, síndrome de Horner, atrofia óptica.
- *Alteraciones en los miembros*: hipoplasia, pie bot, dedos rudimentarios.

El 25% de los recién nacidos tendrá manifestaciones clínicas cuando la infección materna ocurre en las últimas tres semanas de gestación. <sup>(44, 48)</sup>

Si la embarazada tiene varicela 5-21 días antes del parto, el recién nacido presentará la enfermedad dentro de los primeros cuatro días de vida. La evolución es leve/moderada por cuanto se ha producido el pasaje de anticuerpos específicos transplacentarios. En cambio, si la gestante padece la varicela dentro de los 4 días antes del parto, el neonato presentará la enfermedad entre los 5-15 días de vida y la evolución es grave; pudiendo cursar con manifestaciones hemorrágicas y compromiso panvisceral. <sup>(48, 50)</sup>

En el recién nacido con infección perinatal, la letalidad promedia el 30 %. <sup>(44)</sup>

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (situación epidemiológica en el área, contacto materno con enfermo), clínico de sospecha (recién nacido pretérmino/término con alteraciones del desarrollo (hipoplasia de miembros) y por métodos del laboratorio especializado.

*Método directo:* NAAT por PCR en sangre/contenido vesicular. Investigación de antígenos VZV en el contenido vesicular en la enfermedad neonatal (infección materna en las últimas tres semanas del embarazo) por técnica de DFA. <sup>(50)</sup>

*Indirecto:* IgM anti-VZV (el infectado la sintetiza desde la 16ª semana) y es detectable al nacimiento.

*Otros estudios de laboratorio e imagenológicos:* se realizarán según la condición clínica y los hallazgos en el examen físico.

*Caso confirmado:* caso sospechoso con PCR reactiva/detección de antígenos VZV/IgM específica reactiva.

### **Tratamiento**

El uso de gammaglobulina hiperinmune anti-VZV está indicada en el recién nacido cuya madre presentó varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto. La dosis mínima es de 12,5 U/kg en una sola administración. <sup>(44, 50)</sup>

El aciclovir se administra en dosis de 60 mg/kg/día dividido en tres dosis durante 14-21 días. <sup>(50)</sup>

El neonato en período secuelar recibe el tratamiento sintomático, de sostén y reparador/rehabilitador y los padres/cuidadores el soporte psicológico.

### **Prevención**

#### **Pasiva**

La gestante expuesta a varicela y con determinación de IgG específica no reactiva (susceptible) debe recibir dentro de las 96 horas, gammaglobulina hiperinmune VZV en dosis de 125 U cada 10 kg de peso por vía intramuscular (IM); la dosis máxima es de 625 U 48 y considerar la



administración de aciclovir a partir del 7º día postexposición como quimioprofilaxis.

Si la gammaglobulina específica no estuviera disponible, se indica gammaglobulina polivalente de origen nacional en dosis única de 0,5 mL/kg peso (dosis máxima 15 mL). El volumen se fracciona y se aplica en sitios diferentes por vía IM.

### **Activa**

Debe lograrse incorporar los antecedentes de enfermedades padecidas en la niñez/adolescencia y los vacunales a la anamnesis, de rutina en las consultas pregestacionales.

Las mujeres susceptibles a varicela (IgG específica no reactiva) en edad fértil tienen indicación de la vacunación específica (vacuna preparada con la cepa Oka) en dos dosis con un intervalo de 4-8 semanas. Se debe recomendar evitar el embarazo como mínimo hasta un mes después de completado el esquema de vacunación.

Los efectos adversos locales (dolor, eritema, induración) se presentan hasta en el 30%. Las manifestaciones sistémicas (varicela vacunal con < 50 lesiones) ocurren hasta en el 5 %. Una precaución especial para el uso de la vacuna es la no utilización de salicilatos en las 6 semanas previas a la vacunación.<sup>(44)</sup>

## **Infección por citomegalovirus**

### **Epidemiología**

La infección por CMV tiene distribución universal. La primoinfección, en general, está relacionada con el nivel socio-económico-cultural. Es más elevada en los países en desarrollo donde ocurre a edades tempranas

mientras que es más baja en los industrializados. La seroprevalencia en adultos jóvenes es del 100 % y del 40 %, respectivamente.<sup>(51-53)</sup>

Los factores de riesgo identificados para el nacimiento de un niño con infección por CMV fueron: cuidado de niños preescolares, inicio de las relaciones sexuales en los últimos dos años, edad < 25 años, una enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo y > 3 convivientes.

La infección intrauterina es la más frecuente y ocurre en el 0,5-1 % de los embarazos como resultado de la primoinfección, generalmente. El 5-10 % presentará alteraciones al nacimiento y entre el 10-20 % más tardíamente.<sup>(51-53)</sup>

La prevalencia de infección por CMV (estudiada por NAAT en orina) en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en Brasil fue de 0,8-6,8 % mientras que en Italia fue de 0,18 % (medida por DNA CMV en sangre y confirmada por cultivo de CMV en orina en las tres primeras semanas de vida).<sup>(51)</sup>

La transmisión es por contacto directo (mucosas con tejidos, secreciones/excreciones infectantes), sexual, horizontal por saliva (hogar, Jardines maternas, etc.), TMH, transfusional y transplantes.<sup>(51)</sup>

La excreción de CMV por saliva y orina persiste durante meses después de la primoinfección y puede reaparecer esporádicamente durante varios años; < 3 % de los adultos sanos son excretores faríngeos y el 5 % de las gestantes por cérvix y orina.<sup>(51)</sup>

La excreción en leche materna materna postparto oscila entre 13-32 % por cultivo viral y alcanza el 70 % cuando la detección se realiza por PCR.<sup>(52)</sup> En los niños con infección pre o perinatal la excreción es crónica; se prolonga hasta 6 años en orina y 2-4 años en saliva.<sup>(52)</sup>

La infección/enfermedad en los huéspedes inmunocomprometidos y especialmente, en el recién nacido tienen impacto en la familia, la sociedad y en salud pública (altos costos directos e indirectos).

### ***Clínica***

La primoinfección/reactivación es habitualmente asintomática.

Cuando la primoinfección cursa con clínica, en los adultos jóvenes, las manifestaciones son las de un síndrome infeccioso inespecífico o las de un síndrome mononucleósico.

Se estima que < 5 % de las gestantes con primoinfección presentan manifestaciones clínicas.<sup>(52)</sup>

### ***Diagnóstico***

Desde el punto de vista de los métodos auxiliares del laboratorio especializado, presenta dificultades debido a los elevados índices de excreción viral.

La IgM específica es positiva tanto en la infección aguda como en algunos episodios de reactivación.

El aumento al cuádruple de los valores de IgG anti-CMV en muestra pareada, permite el diagnóstico presuntivo.

La prueba de avidéz de IgG es útil para el diagnóstico de infección aguda. La avidéz es baja durante los primeros 3 meses.<sup>(52)</sup>

La determinación de la antigenemia pp65 en leucocitos ha caído en desuso y se utilizan las NAAT.

La detección de CMV en el material obtenido por amniocentesis puede realizarse por cultivo viral y las NAAT, PCR.

La ultrasonografía seriada tridimensional permite la detección de las alteraciones del desarrollo (crecimiento, SNC, ocular) que pueden ser confirmadas por otras técnicas (resonancia magnética nuclear).<sup>(51-54)</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento con ganciclovir endovenoso (EV) está indicado en la coriorretinitis adquirida o recurrente por CMV en huéspedes inmunocomprometidos y para profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantados.<sup>(53)</sup>

Valganciclovir tiene indicación de uso para el tratamiento (inducción y mantenimiento) de la coriorretinitis por CMV en los inmunocomprometidos y para la prevención de la enfermedad en las personas transplantadas (riñón, riñón-páncreas y corazón).<sup>(53)</sup>

En las gestantes con infección del producto (demostrada por cultivo viral o presencia de DNA por PCR en líquido amniótico) el tratamiento con gammaglobulina específica hiperinmune no reduce significativamente la tasa de transmisión vertical, pero, podría tener un efecto beneficioso en los síntomas/secuelas del producto de la concepción.<sup>(55)</sup>

La eficacia y seguridad del tratamiento con valaciclovir, ganciclovir o valganciclovir en gestantes no ha sido demostrada.<sup>(56, 57)</sup>

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

La primera descripción de TMH data del año 1904. Se produce por vía transplacentaria o hematógena, connatal y por lactancia durante la primoinfección, la reactivación o la infección con una nueva cepa.<sup>(58)</sup> La existencia de anticuerpos específicos IgG no previene la TMH.

En el caso de embarazos dobles la infección puede ocurrir por vía transplacentaria afectando uno o ambos y también la transmisión intrauterina horizontal de uno a otro.<sup>(59)</sup>

Las manifestaciones se dividen en dos grupos: del período neonatal y de presentación tardía. Las primeras son las más graves y frecuentes.<sup>(51-54, 60)</sup>

En el período neonatal pueden observarse:

- *Alteraciones del desarrollo*: déficit del crecimiento intrauterino (bajo peso para edad gestacional), prematuridad, anasarca.
- *Alteraciones del SNC*: microcefalia, atrofia cerebral/cerebelosa, hidrocefalia, calcificaciones periventriculares, agenesia del vérmix cerebeloso.<sup>(77)</sup>
- *Déficit de audición* (afectación del órgano de Corti): hipoacusia uni o bilateral de grado variable; la anacusia se observa en el 30 %.<sup>(61-63)</sup>
- *Alteraciones oculares*: micro-oftalmia, estrabismo, cataratas, opacidades corneales, nistagmus, coriorretinitis, hipoplasia del nervio óptico.
- *Alteraciones hematológicas*: anemia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- *Alteraciones del sistema retículo endotelial*: hepatomegalia, esplenomegalia.
- *Alteraciones respiratorias*: hipoplasia pulmonar, neumonía intersticial.
- *Alteraciones cardiovasculares*: cardiomegalia, miocarditis, defectos de tabicamiento.
- *Alteraciones osteoarticulares*: en huesos largos rarefacción ósea, pie cavo.

- *Alteraciones digestivas:* estenosis del intestino delgado, enterocolitis.

Las manifestaciones clínicas que se presentan tardíamente se producen por la infección evolutiva y son: microcefalia, retardo psicomotor, hipotonía; hipoacusia; coriorretinitis, atrofia óptica; defectos de la estructura dentaria, particularmente de la amelogénesis (esmalte amarillento, opaco e hipocalcificado), incisivos con bordes fracturados, opacos e hipocalcificados, agenesia de piezas dentarias.<sup>(51-54, 64)</sup>

La infección perinatal adquirida por la lactancia en los prematuros es más frecuente en los <30 semanas y <1000 g y sintomática. Se manifiesta con: hepatitis, neutropenia/trombocitopenia y sepsis.<sup>(51-54)</sup>

Se estima que alrededor del 10% de los niños con infección grave prenatal muere antes de los 5 años.<sup>(51-54)</sup>

### **Diagnóstico**

La investigación de CMV en placenta y cordón umbilical puede realizarse por cultivo y aislamiento viral o NAAT como la PCR por cuanto la transmisión en el antro materno se produce en el 30-40 % de los casos de primoinfección adquirida en el embarazo.<sup>(52)</sup>

La investigación de las células de inclusión citomegálica (células con agrandamiento nuclear y citoplasmático, el núcleo contiene una inclusión rodeada por un halo claro y éste por un borde cromatina o imagen de «ojo bovino») en la orina recién emitida es muy accesible y de bajo costo pero baja sensibilidad.<sup>(51)</sup>

El estándar de oro es el aislamiento e identificación viral dentro de las tres primeras semanas de vida. La diferenciación entre infección pre y connatal no es factible a menos que el neonato haya presentado alteraciones del desarrollo.

La PCR cualitativa puede realizarse en muestras de sangre, orina y saliva. La PCR cuantitativa tendría valor en el pronóstico de las secuelas (> 10.000 copias/105 leucocitos neutrófilos, 70 % secuelas).<sup>(66)</sup>

La determinación de IgM específica está ampliamente disponible pero es de baja sensibilidad.<sup>(52)</sup>

*Caso probable:* caso sospechoso con IgM específica reactiva.

*Caso confirmado:* caso sospechoso/probable con cultivo viral/NAAT positivo.

*Otros estudios.* Imágenes: radiografía, ultrasonografía (ocular, cerebral, abdominal) se realizan de rutina; otros estudios (tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear sin y con contraste) tienen indicaciones específicas. Los estudios funcionales son: electrocardiograma (eventual ecocardiograma), potenciales evocados visuales y auditivos.<sup>(51-54)</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento con ganciclovir durante 2 semanas y 1-2 adicional, según evolución clínica, debería ofrecerse de rutina en las infecciones prenatales dentro del primer mes de vida. Se ha demostrado que en las infecciones del SNC reduce la frecuencia de secuelas auditivas.<sup>(53)</sup>

El tratamiento sintomático, de sostén, reparador/rehabilitador se realizará según tipo de alteración. El apoyo psicológico/acompañamiento a los padres/cuidadores es importante.

## **Prevención**

### **Medidas generales**

Están indicadas en el hogar, Jardines maternas, etc. las siguientes medidas:

- Higiene de manos

- En el manejo del recién nacido/lactante la higiene de manos después de cambiar los pañales o higienizar al niño
- No compartir utensilios, cepillo de dientes, alimentos o bebidas con los niños
- No ponerse el chupete/la tetina en la boca
- Evitar el contacto con saliva al besar a un niño
- Higiene de los juguetes y superficies que han estado en contacto con orina/saliva de los niños
- Y las precauciones universales en el medio hospitalario. <sup>(51-54, 72-73)</sup>

El tamizaje neonatal con:

- la determinación de DNA CMV en muestras de sangre obtenidas en papel de filtro (al igual que para el estudio de las enfermedades metabólicas) o de saliva/orina (incluso de pool lo que permite una notable reducción del costo) es costo/efectivo. <sup>(68-71)</sup>
- el estudio de la agudeza auditiva con el fin de la formulación del diagnóstico oportuno y el tratamiento/seguimiento adecuado. En Argentina, el estudio de la audición a todos los recién nacidos es obligatorio por la Ley Nacional 25.415/2001 de Detección Temprana y Atención de la Hipoacusia y sus normas reglamentarias. <sup>(74)</sup>

El tamizaje serológico en la primera consulta obstétrica sería de utilidad para definir los dos grupos con mayor riesgo: las susceptibles (seronegativas) y las que presentan IgM específica reactiva. <sup>(75)</sup>



## **Infección por parvovirus humano B19**

### **Epidemiología**

La infección/enfermedad por parvovirus humano B19 (HPV B19) es una entidad cuyo agente causal, identificado en el año 1972, fue asociado a patología en la década de los 80. <sup>(51)</sup>

Tiene distribución universal y se presenta como casos esporádicos o en epidemias focalizadas/diseminadas. Predomina al final del invierno y en primavera. Afecta preferentemente a escolares (70 % en el grupo de edad de 5-15 años). La distribución por géneros es variable. Los estudios de seroprevalencia indican que el 45-60 % de los > 19 años presentan IgG HPV B19 reactiva. <sup>(51, 76-77)</sup>

La tasa de ataque secundario en convivientes de personas con enfermedad exantemática se estima en el 15-50 % y en contactos en jardines infantiles/escuelas del 10-60 %.

Al igual que en las infecciones por virus rubéola y CMV, la producida por HPV B19 puede ser subclínica en la mujer (50-70 %) y la detección un hallazgo a punto de partida de complicaciones en el embarazo. <sup>(76-78)</sup>

### **Clínica**

El período de incubación dura entre 4-21 días. El período de invasión puede estar ausente o cursar con un síndrome infeccioso inespecífico en el que se destacan las artralgias de las pequeñas articulaciones. La fiebre está presente en el 15-30 % de los casos. <sup>(51, 76-79)</sup>

El período de estado de la enfermedad exantemática (eritema infeccioso o quinta enfermedad) tiene tres formas de presentación. La que cursa con buen estado general, afebril y el exantema eritemato-máculo-papular está localizado y es simétrico con el signo de la cachetada (mejillas, rodillas, codos, región glútea).

La otra se caracteriza por la presentación del exantema eritemato-máculopapular tipo rubeoliforme o roseoliforme, morbiliforme, escarlatiniforme o mixto que se extiende progresivamente a todo el cuerpo (1-4 días).

El síndrome petequial, pápulo-purpúrico en guante y calcetín es la tercera forma de presentación.

El exantema es pruriginoso y se exagera con el calor. Puede presentarse en ondas involución-recrudescencia o rebrote.

El enantema es eritemato-ramoso, a veces petequial, en paladar, pilares anteriores y pared posterior de faringe y lesiones blanquecinas confluentes en la unión de la mucosa yugal con la gingival. Puede haber adenopatías generalizadas sin visceromegalias.

Otras formas de presentación son: síndrome poliartropático (más frecuente en mujeres), vasculitis, púrpura, anemia aplásica transitoria/anemia crónica, miocarditis, meningoencefalitis/encefalopatía y la afectación del producto de la concepción en la infección de la gestante.<sup>(51,76-79)</sup>

### **Diagnóstico**

Las NAAT como PCR son el método más sensible y específico para detectar el virus en muestras de plasma, orina y secreción respiratoria.<sup>(51,76-78)</sup>

IgM anti-HPVB19 (reactiva a partir de los 10-12 días de la infección) y confirma el diagnóstico.<sup>(77)</sup> Persiste positiva por 2-3 meses.

IgG anti HPV B19 (detectable a partir de los 7 días de la infección) por técnicas ELISA, radioinmunoensayo (RIA).

Prueba de avidéz IgG-VP1 por técnica de ELISA.<sup>(80)</sup>

## **Tratamiento**

No se dispone de tratamiento específico, es higiénico-dietético y sintomático.

## **Afectación del producto de la concepción**

### **Clínica**

La transmisión vertical fue descrita en el año 1984.

La viremia materna puede prolongarse hasta 20 días y la TMH se produce por vía hematógena en el 17-51 % de los casos.<sup>(77,78)</sup>

Las posibilidades evolutivas de la infección del producto son: aborto, muerte fetal (> 20 semanas gestación), hidrops fetal (por disminución de la contractilidad miocárdica y la anemia fetal) y la infección asintomática.

También han sido descritas algunas anomalías congénitas infrecuentes: oculares (micro-oftalmia), SNC (calcificación de los núcleos de la base, anencefalia, ventriculomegalia), hipoplasia pulmonar, hipospadia, peritonitis meconial, angioedema y anomalías tímicas).<sup>(51,76-79)</sup>

El 95 % de compromiso del producto ocurre dentro de las 12 semanas de la infección en la madre y estaría relacionado con la carga viral.<sup>(81)</sup>

El riesgo de muerte fetal oscila entre 2-6 %.

### **Diagnóstico**

Las NAAT como PCR son el método más sensible y específico para detectar el virus en muestras de orina, secreción respiratoria, líquido amniótico, placenta y tejidos fetales.<sup>(15,76-80)</sup>

IgM anti-HPVB19 en muestra obtenida por cordocentesis.

*Caso confirmado:* por detección de DNA HPVB19/IgM específica en el producto.

La ultrasonografía debe ser periódica y la tridimensional permite el diagnóstico y el control evolutivo de la función cardíaca e hidrops. También se recomienda Doppler de la arteria cerebral media (Doppler MCA).<sup>(78)</sup>

### **Tratamiento**

No se dispone de tratamiento específico.

La detección de la infección que resulta en hidrops fetal entre las semanas 18-32 permite el tratamiento sintomático con transfusión in utero. Si el hidrops fetalis se presenta antes de las 18 semanas de edad gestacional ello no es posible por el diámetro de la vena umbilical.<sup>(78)</sup>

### **Prevención**

Si la gestante estuvo expuesta debe realizarse el estudio serológico (IgM e IgG anti-HPV B19).<sup>(78)</sup>

Están recomendadas las medidas generales: higiene de manos, no compartir utensilios en el hogar/instituciones escolares y el tratamiento de la sangre de los hemodonantes para que la carga viral de HPV B19 sea <104 UI/mL.<sup>(76)</sup>

En el hospital se aplican las precauciones universales de contacto.<sup>(76)</sup>

## **Sarampión**

### **Epidemiología**

El sarampión es una enfermedad viral inmunoprevenible eliminada en Argentina por las actividades de vacunación sostenidas.

La última epidemia ocurrió en 1997-1999 y no se registran casos de sarampión autóctono desde el año 2000.

En el período setiembre-noviembre 2006 se realizó la Campaña de Vacunación para las Mujeres en Edad Fértil de 15-39 años y en el año 2008 para varones de 15-45 años. Como no se lograron las coberturas se mantuvieron las acciones hasta el año 2010 para mujeres y varones.

Epidemias focalizadas a partir de residentes argentinos adultos jóvenes que regresaron del exterior se produjeron en los años 2010 (post Copa Mundial de Fútbol, Sudáfrica), 2018 y 2019-2020 (la más importante con 199 casos y un fallecido) en el Área Metropolitana de Buenos Aires.

### ***Clínica***

El período de incubación dura 7-14 días (promedio 10 días).

El período de invasión o catarral comienza bruscamente con temperatura > 38,5 °C, compromiso del estado general y el triple catarro (nasal, conjuntival y faringolaringo-tráqueo-bronquial [tos seca disfónica]) que cambia de características al transcurrir los días. La secreción inicialmente es serosa, después es mucosa y al final mucopurulenta. Dura 2-4 días.

Marcan el inicio del período de estado (2-5 días) un nuevo pico febril y la presentación del exantema eritemato-máculo-papular tipo morbiliforme que se presenta en la unión de la frente con el cuero cabelludo y los surcos retroauriculares. El primer día se extiende a cara y cuello, el segundo a tronco y raíz de miembros y el tercero afecta las extremidades. Por lo tanto, la cronología es céfalo-caudal y la mayor cantidad de lesiones se encuentra en la línea media y raíz de miembros (ley del máximo centrípeto). El exantema facial con la conjuntivitis y rinitis mucopurulenta producen la facies típica, la cara sucia. Al completarse la generalización del exantema cede la fiebre. Éste involuciona y al 7º día se encuentra la

mancha ocre o café con leche patognomónica. La descamación es furfurácea. <sup>(82, 83)</sup>

Las formas clínicas son: con exantema hemorrágico, hemorrágico (de pronóstico reservado) y modificado (en persona con inmunidad parcial).

Las complicaciones son: respiratorias, las más frecuentes (laringitis subglótica, neumonía intersticial sarampionosa [presente en el 50-70 % de los casos], neumonía por sobreinfección bacteriana/viral); neurológicas (convulsiones, meningoencefalitis a LCR claro, meningoencefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis), digestivas (diarrea, enteritis, apendicitis, adenitis mesentérica), ocular (queratitis, úlcera de córnea, endoftalmitis), cardíacas (miocarditis, pericarditis), hematológicas (plaquetopenia, linfopenia, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada) y urinaria (glomerulonefritis).

Las secuelas son respiratorias (bronquiectasias, oxígeno-dependencia), oculares (amaurosis), neurológicas (convulsiones, alteraciones cognitivomotoras).

La gestante susceptible tiene riesgo aumentado de complicaciones.

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (situación en el área, antecedente vacunal doble/triple viral, viaje, contacto con enfermo) y clínico (caso sospechoso, enfermedad febril > 38 °C con exantema generalizado).

Se confirma por métodos auxiliares del laboratorio especializado.

Toma de muestras de sangre, hisopado faucial y orina se utilizarán para cultivo, aislamiento e identificación y NAAT por PCR en el laboratorio de referencia. Se realizan también la serología IgM (se detecta por alrededor de 8 semanas) e IgG, ésta última en muestra pareada. El estándar de oro para el estudio de IgG sarampión es la técnica de neutralización. <sup>(38)</sup> En

algunos centros se realizan las determinaciones de IgM e IgA específicas en saliva.

Puede realizarse en forma excepcional la amniocentesis para investigación del virus sarampión en el líquido amniótico y ante la interrupción del embarazo la investigación en tejidos fetales.

*Caso confirmado:* es el caso sospechoso con confirmación por examen específico del laboratorio especializado o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio o nexo.<sup>(84)</sup>

*Caso compatible:* un caso en el que clínicamente se sospecha sarampión, que no es objeto de una investigación completa. Pueden clasificarse en esta categoría los casos en el cual no se logra localizar o se pierde el paciente antes que concluya la investigación, o no se hayan obtenido muestras biológicas para el diagnóstico de laboratorio y no exista un vínculo epidemiológico. El caso se clasificará basándose en los síntomas clínicos y los datos epidemiológicos.<sup>(84)</sup>

### **Tratamiento**

No se dispone de tratamiento específico. Se puede considerar el uso de vitamina A 200.000 UI/día durante dos días.

El tratamiento es higiénico-dietético, sintomático y de sostén y de las complicaciones.

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

El virus sarampión no es teratogénico pero altera los mecanismos fisiológicos de inmunotolerancia.<sup>(85)</sup>

La mayoría de las descripciones corresponden a la era prevacunal y también en epidemias en la era postvacunal: aborto, prematuridad, recién

nacido de bajo peso, sarampión neonatal. En éste último el pronóstico es reservado por la elevada frecuencia de neumonía.<sup>(82, 83)</sup>

Durante las epidemias de 1981, 1983-1984, 1991 y 1997-1998 en Argentina se produjeron casos de prematurez/sarampión neonatal en hijos de madres jóvenes (16-22 años) no vacunadas.

### **Diagnóstico**

Cultivo y aislamiento viral en muestra de sangre y las obtenidas por hisopado nasofaríngeo y orina. Se realiza en los laboratorios de referencia. El rescate viral tiene importancia para la vigilancia epidemiológica molecular (linajes) de la circulación del virus sarampión en el país.<sup>(38)</sup> El estudio se reitera hasta los 12 meses en muestras de hisopado faucial y orina porque la excreción viral es prolongada.

La IgM (sintetizada desde la 16ª semana) es detectable al nacimiento y continúa su incremento hasta los 6 meses de la vida extrauterina en que inicia el descenso. Persiste hasta el año de edad. La IgG se caracteriza porque el pasaje transplacentario se inicia entre las 12-16ª semanas. Están presentes en títulos elevados al nacimiento y declinan hasta el tercer mes. Los anticuerpos propios se incrementan y alcanzan los valores máximos al final del primer año de vida.<sup>(82, 83)</sup>

*Caso confirmado:* caso sospechoso con identificación viral a partir de muestras de sangre, secreciones faríngeas u orina o IgM específica reactiva o persistencia de IgG específica después del 9º mes.

### **Tratamiento**

El sarampión no tiene tratamiento específico.

Al neonato expuesto sin manifestaciones clínicas se le administra gammaglobulina polivalente o estándar en dosis única de 0,2 mL/kg después de la obtención de las muestras para el diagnóstico etiológico.



## **Prevención**

### **Activa**

La vacuna utilizada es triple viral constituida por una suspensión liofilizada de una combinación de cepas de virus vivos atenuados de sarampión y parotiditis (cultivadas en embrión de pollo) y rubéola (cultivada en células diploides humanas). Se administra según el Calendario Nacional vigente en dos dosis, a los 12 meses y al ingreso escolar (5-6 años).

Todas las personas nacidas a partir del año 1965 deben acreditar la vacunación con dos dosis de vacuna con componente sarampión recibidas después de los 12 meses o título de IgG específica.

Ante la notificación del caso sospechoso, se realiza el control de foco (acciones de bloqueo) dentro de las 24-48 horas con el fin de interrumpir la cadena de transmisión.<sup>(84)</sup>

### **Pasiva**

Está indicada la administración de gammaglobulina polivalente o estándar en dosis de 0,25 mL/kg por vía EV como profilaxis postexposición en la gestante susceptible (IgG específica negativa) expuesta y en las personas inmunocomprometidas, dentro de las 72 horas de producido el contacto (período óptimo para lograr la prevención). La profilaxis pasiva se puede administrar hasta el 6º día postexposición. Deben cumplir con una cuarentena de 28 días.

## **Infección por virus del complejo dengue**

### ***Epidemiología***

Es la enfermedad arboviral más difundida y su frecuencia va en aumento asociada al calentamiento global. La reemergencia en Argentina ocurrió en el año 1997, después de más de tres décadas de eliminación.

Los cuatro tipos virales del complejo dengue (DEN) circulan pero predomina DEN-1. Se produjeron epidemias nacionales por DEN-1 en los años 2009-2010, 2015-2016 y 2019-2020. El intervalo es más breve entre las epidemias, el número de casos es mayor.

La susceptibilidad es universal y la inmunidad conferida es específica para el tipo de virus causal.

### ***Clínica***

La clínica es variada. La relación entre la infección sintomática y asintomática está estimada en 1:15 para las infecciones primarias.

Las formas de presentación de la enfermedad son leve y grave. La primera cursa con un cuadro febril agudo de 2-7 días de duración, asociada a un síndrome de repercusión general con cefalea, dolor retro-ocular, mialgias intensas generalizadas y artralgias.

El dengue grave tiene manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, epistaxis, hemoptisis, melena), hipotensión postural, hepatomegalia, extravasación plasmática por aumento de la permeabilidad vascular, presencia de líquidos en cavidades serosas (derrame pleural/pericárdico, ascitis) lo que desencadena un cuadro de shock hipovolémico (por la generación del tercer espacio). Se manifiesta con fiebre alta, dolor abdominal, algias intensas, vómitos que pueden ser incoercibles/persistentes (> 3 en una hora/> 4 en 6 horas), alteración del

sensorio. El descenso brusco de la temperatura es un signo de mal pronóstico.

El embarazo es un estado de inmunosupresión fisiológica en el que la hemodilución y la capacidad de coagular asociada al embarazo normal pueden enmascarar la hemoconcentración por pérdida plasmática y la trombocitopenia.<sup>(86, 87)</sup> Las alteraciones hepáticas/hematológicas también se observan con otras complicaciones obstétricas como el síndrome HELLP que cursa con anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática y trombocitopenia por consumo.

### **Diagnóstico**

Es epidemiológico (residencia/procedencia, situación epidemiológica en el área) y clínico de sospecha.

Caso sospechoso: enfermedad febril aguda con por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias y en el 25 % exantema eritemato-máculo-papular, en un área con casos confirmados/nexo epidemiológico.<sup>(88)</sup>

Se confirma por los métodos auxiliares del laboratorio especializado.

*Métodos directos.* El aislamiento viral está limitado a los laboratorios de referencia (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Julio I. Maiztegui», centro colaborador de la OMS, el Instituto de Virología «Dr. José M. Vanella» de Córdoba, Departamento de Virología del Hospital de Niños «Dr. Ricardo Gutiérrez» de la ciudad de Buenos Aires).

La detección de genoma viral por NAAT, PCR está descentralizada a los laboratorios regionales desde el año 2010.

La detección de la proteína NS1 permite el diagnóstico a partir del comienzo de los síntomas.

Tanto la técnica de PCR como la detección de la proteína NS1 están disponibles en el subsector privado.

*Métodos indirectos.* Para la determinación de anticuerpos IgM e IgG específicos se recomienda la obtención de la primera muestra de sangre a partir del 5º día de evolución de la enfermedad y la segunda a los 10-14 días. Se utilizan las técnicas de ELISA de tamizaje, IgG, IHA. Para la confirmación de los resultados se requiere la prueba de neutralización en cultivos celulares que sólo se realiza en el laboratorio nacional de referencia.

El diagnóstico serológico está centralizado en la red de laboratorios establecida por la autoridad sanitaria nacional desde el año 1997. En general, cada Región Sanitaria en la provincia de Buenos Aires cuenta con un laboratorio de referencia.

Las muestras procesadas en el subsector privado que resultaran positivas deben ser enviadas para confirmación del resultado al instituto nacional de referencia.

*Caso probable.* Caso sospechoso que posea pruebas positivas para la detección de anticuerpos IgM en muestras de > 4 días de evolución desde la fecha de inicio de síntomas (FIS) o pruebas positivas para detección de antígeno NS1 en muestras de < 7 días de evolución desde la FIS. <sup>(88)</sup>

*Caso confirmado por laboratorio:* caso sospechoso o probable con aislamiento viral o detección del genoma viral (PCR) en muestras de < 5 días de evolución, o prueba de neutralización positiva para dengue en sueros pareados con 10 a 15 días de diferencia. <sup>(88)</sup>

*Caso confirmado por nexa epidemiológico:* caso sospechoso sin antecedente de viaje (autóctono) en un área con circulación autóctona de virus DEN confirmada por laboratorio. <sup>(88)</sup>

También se solicitan estudios del laboratorio de rutina: hemograma (normo o leucopenia [50-90 %] con neutropenia; la trombocitopenia es  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). El hematocrito puede estar normal o aumentado (según la pérdida de sangre). La velocidad de eritrosedimentación/determinación de proteína C reactiva cuantitativa es normal. Hay aumento de TGO y LDH.

*Otros.* El monitoreo fetal se realiza de rutina. Según la forma clínica, se solicitan además, ecografía abdominal/pleural, fondo de ojo, electrocardiograma, ecocardiograma, etc.

### **Tratamiento**

No tiene tratamiento específico. Es higiénico-dietético, sintomático (antipirético y analgésico con acetaminofeno [paracetamol]) y de sostén (hidratación y aporte calórico adecuados).

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

Es susceptible aunque la infección primaria sea asintomática en la madre.<sup>(89)</sup>

La transmisión se produce por vía transplacentaria o en el canal del parto con una frecuencia variable 12,6-64 %.

El recién nacido puede estar asintomático o presentar enfermedad febril con trombocitopenia, hepatomegalia, derrame pleural y fallo circulatorio.

El tiempo hasta el inicio de la fiebre es de 7 días (rango 5-13), coincidente con el período de incubación en la infección periparto.<sup>(90)</sup>

La tasa de TMH es mayor cuando la embarazada se infecta en un período cercano al parto, tiene síntomas, enfermedad más grave o una enfermedad de base.<sup>(91)</sup>

Fueron descritas diabetes gestacional, muerte materna y abrupcio placentario.<sup>(90, 92)</sup> El embarazo aumentaría la gravedad de la enfermedad por dengue. El dengue podría predisponer a ciertas complicaciones del embarazo.

Las embarazadas con DEN tienen una tasa de parto por cesárea del 20,4-44 %, preeclampsia del 12 % y partos pretérmino 16-19 %.<sup>(90)</sup>

Numerosos casos de transmisión vertical pueden no detectarse por ser asintomáticos<sup>(90)</sup> o no sospecharse por superposición de la clínica con la de la sepsis bacteriana.<sup>(93)</sup>

La transmisión vertical no se manifiesta en anormalidades o secuelas en la evaluación y seguimiento del recién nacido. Se han comunicado: parto prematuro, distrés fetal, muerte fetal/perinatal, infección neonatal.<sup>(93-96)</sup>

La transferencia pasiva de anticuerpos maternos aumenta el riesgo de desarrollar un DEN grave durante el período de recién nacido/lactante por la presencia de los anticuerpos IgG específicos maternos.<sup>(97)</sup>

El manejo obstétrico adecuado es el parto natural debido al riesgo de sangrado en la cesárea; pero también se ha comunicado sangrado periparto vaginal que requirió transfusión.<sup>(90, 92, 98-100)</sup>

### **Diagnóstico**

Está indicado el monitoreo fetal.

La metodología diagnóstica por los métodos auxiliares es similar a la descrita en la madre.

En los neonatos con infección intrauterina la IgM persistió reactiva durante 5-9 meses versus 2-3 meses en las madres.<sup>(101)</sup> Indicaría la persistencia viral debido a un sistema inmune fetal inmaduro que no controla la infección.<sup>(102)</sup>

Los títulos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical son más altos que los maternos para todos los serotipos<sup>(102)</sup> y el pasaje ocurre en más del 90 %. El 3 % de los lactantes perdieron los anticuerpos a los 2 meses, 19 % a los 4 meses, 72 % a los 6 meses, 99 % a los 9 meses y el 100 % a los 12 meses.<sup>(19)</sup> La vida media de estos anticuerpos fue de 42 días.<sup>(90)</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento es sintomático y de sostén en unidades de Cuidados Intermedios o Intensivos de Neonatología en los casos con manifestaciones clínicas.

No se dispone de tratamiento específico.

El tratamiento en la madre puede requerir transfusión de plaquetas/sangre.

### **Prevención**

#### **Medidas generales**

El pilar fundamental es la educación para la salud.<sup>(103)</sup>

- eliminar los recipientes con agua acumulada en la vivienda y peridomicilio que puedan servir de criaderos de *Aedes aegypti*
- evitar/disminuir el riesgo de exposición (horas crepusculares)
- usar ropa clara de manga larga y pantalones
- colocar mosquiteros metálicos en las aberturas
- disponer de mosquitero de tela amplio en la cama, evitando el contacto con el cuerpo en las horas de descanso
- usar adecuadamente el repelente: citronela (concentración 5-15 %, eficacia limitada; duración breve [15-30 minutos]); dietiltoluamida o DEET (a mayor concentración más duración, < 10 % protege durante 1-3 horas, 10-30 % durante 4-6 horas y 20-

33 % de 6-12 horas); picaridina (> 2 años, concentración 7 % protección durante 3-4 horas y al 15 % 6-8 horas); aceite de eucalipto/limón.

## **Vacunas**

El control del dengue mediante la vacunación fue una prioridad establecida por la OMS.

La única vacuna licenciada es la vacuna quimérica tetravalente viva atenuada que puede ser administrada a los > 9 años y hasta los 45 años con confirmación serológica de haber padecido la enfermedad. Se administra en tres dosis con un intervalo de 6 meses entre cada una. Es eficaz para prevenir las formas graves y muertes causadas por la reinfección, tasa de incidencia de reinfección fue 1/1.000 en vacunados y 4,8/1.000 en no vacunados.<sup>(104)</sup>

## **Infección/enfermedad por virus zika**

### **Epidemiología**

La infección por ZIKV es transmitida principalmente por *Aedes aegypti* en las zonas tropicales y subtropicales.

Desde su origen en el África subsahariana, se expandió en la segunda década del siglo XXI causando epidemias en la Polinesia y en América central y del sur. En su transcurso se describieron la transmisión sexual y transfusional, la afectación grave del producto de la concepción y el síndrome de Guillain-Barré como complicación.<sup>(105)</sup>

El impacto en la gestante determinó una alerta internacional por la OMS en el año 2015<sup>(106)</sup> y posteriormente la declaración de la Emergencia Mundial en Salud entre el 1º de febrero y el 8 de diciembre 2016.



En Argentina se produjeron epidemias focalizadas en la ciudad de San Miguel de Tucumán (2016), Ingeniero Juárez (Formosa), Embarcación, General Mosconi y Tartagal (Salta) y Sauzalito (Chaco).

Otras vías de transmisión son: sexual, transfusional, vertical.

### **Clínica**

Tiene un período de incubación de 3-12 días. La mayoría de las infecciones son asintomáticas (75 %).<sup>(107)</sup>

Cuando se manifiesta, en el período de estado (2-7 días), presenta: hipertermia < 38,5 °C), exantema eritemato-máculo-papular generalizado, hiperemia conjuntival bilateral (ojos rojos), cefalea, mialgias, artralgias de las pequeñas articulaciones y edema de miembros inferiores.<sup>(107)</sup>

Puede causar la afectación ocular (uveitis anterior).<sup>(108)</sup> Persiste en las lágrimas hasta 30 días (riesgo potencial de transmisión).<sup>(109)</sup>

Las complicaciones son graves: síndrome de Guillain-Barré, mielitis, meningoencefalitis.<sup>(107)</sup>

Si la gestante padece la infección debe considerarse un embarazo de alto riesgo y realizar los controles correspondientes.

*Caso sospechoso:* persona con enfermedad febril aguda > 37,2 °C, exantema y una o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, mialgias/artralgias, astenia, edema de miembros inferiores o presencia en la misma localidad y en el mismo período de otros casos confirmados.<sup>(107)</sup>

### **Diagnóstico**

La confirmación del diagnóstico se realiza por pruebas NAAT, PCR en muestras de sangre y orina obtenidas < 14 días desde el inicio de los

síntomas. La determinación de IgM específica es a partir de los 14 días y persiste positiva durante meses.<sup>(107, 110)</sup>

### **Tratamiento**

No se dispone de tratamiento específico. El manejo es higiénico-dietético y sintomático (analgésico, antipirético, acetaminofeno [paracetamol]).

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

La infección asintomática/clínica de la gestante en el primer trimestre puede resultar en la afectación del producto de la concepción por la transmisión por vía transplacentaria. Ello se debe a una mutación S139 (reemplazo de aminoácido serina por arginina en la proteína de membrana viral) identificada en el año 2013.

Resulta en el síndrome congénito por virus zika. Los órganos blanco son SNC, ojo y miembros.

La microcefalia (perímetro cefálico <30 cm en el nacido a término) con desproporción cráneo-facial es la forma más grave de presentación. Otras son: ventriculomegalia, corteza cerebral fina por reducción del número de neuronas en la sustancia gris, reducción del volumen cerebral, pérdida de neuronas o éstas son anormales, calcificaciones cerebrales. El diagnóstico de microcefalia es posible a partir de la vigésima semana de gestación y de las otras alteraciones encefálicas desde la semana 32. Éstas pueden ser progresivas por cuanto ZIKV continúa replicando en el tejido nervioso. Produce parálisis cerebral, discapacidad motora y cognitiva, contracturas musculares, hipotonía, temblor, disfagia, dispraxia y epilepsia en la vida extrauterina.<sup>(111-119)</sup>

Estos niños tienen riesgo aumentado de padecer alteraciones psiquiátricas (del espectro autista, esquizofrenia).<sup>(120)</sup>

La disminución de la agudeza auditiva neurosensorial es permanente y se observó en el 6 % de los lactantes con microcefalia.<sup>(121)</sup>

El compromiso ocular se caracteriza por alteraciones maculares, coriorretinitis, atrofia cororretiniana, afectación del nervio óptico, uveitis anterior bilateral que determinan la discapacidad visual.<sup>(122-124)</sup>

La afectación cardíaca se presenta en alrededor del 10 % y se manifiesta por defectos del tabicamiento atrial, septal y persistencia del ductus.<sup>(125)</sup>

Los recién nacidos enfermos mueren en el período perinatal o durante el primer año de vida por disfagia, neumonía aspirativa, convulsiones subintrantes.<sup>(120)</sup>

El riesgo de muerte es mayor durante los tres primeros años de vida.<sup>(126)</sup>

El recién nacido infectado puede nacer asintomático.<sup>(127)</sup>

ZIKV podría ser transmitido por la lactancia.<sup>(128)</sup>

### **Diagnóstico**

Se recomiendan las pruebas en el recién nacido/lactante con sospecha clínica de infección intrauterina. La confirmación del diagnóstico se realiza por pruebas NAAT, PCR en muestras de sangre y orina y la determinación de IgM específica.

Si hubiera que practicar punción lumbar, se realizan esas determinaciones en LCR. La determinación de anticuerpos IgG neutralizantes positiva después de los 18 meses confirma la infección.<sup>(107)</sup>

Los otros estudios incluyen imágenes (ultrasonografía, Doppler, tomografía axial, resonancia magnética),<sup>(129)</sup> potenciales evocados motores, visuales y auditivos.

## **Tratamiento**

No se dispone de tratamiento específico. El manejo del recién nacido/lactante debe ser integral con la participación de especialistas y recuperadores (fisiatra, kinesiólogo) según la lesión. Se debe brindar apoyo a los padres/cuidadores.

## **Prevención**

Las medidas generales son las descritas para dengue<sup>(103)</sup> y las recomendadas para la prevención de la transmisión sexual.<sup>(129)</sup>

Éstas incluyen: brindar información sobre el riesgo de transmisión sexual y para el producto de la concepción en caso de embarazo, ofrecer anticonceptivos orales/recomendar el uso adecuado del preservativo con el fin de evitar la gestación y el riesgo de afectación del producto, los hombres deben informar el riesgo de transmisión hasta tres meses y las mujeres hasta dos meses después de haber padecido la infección por ZIKV o haber estado en un área epidémica.

## **Infección por virus influenza (gripe)**

### **Epidemiología**

Es una enfermedad ampliamente distribuida, con reservorio animal y humano, causada por diferentes virus, endemo-epidémica y pandémica. Los virus influenza A y B causan la gripe estacional (otoño-invierno y comienzo de la primavera) en las regiones de clima templado mientras que en las zonas tropicales/subtropicales la circulación es anual. En Argentina, en los últimos años la circulación es durante todo el año.

Los virus influenza A causan pandemia con intervalo > 10 años, la última fue en el período 2009-2010.

La circulación de los virus influenza en los años 2020-2021 fue escasa por las medidas debidas a la pandemia de la COVID-19; pero, a fin de diciembre 2021 se inició una epidemia producida por el virus influenza A H3N2.

Tiene impacto en salud pública por la carga de enfermedad, las hospitalizaciones y muertes.

Los principales factores de riesgo para la evolución a la forma grave/fatal son: gestación (particularmente el tercer trimestre), niños < 2 años, personas con enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma), enfermedad neurológica en niños, obesidad, diabetes, enfermedad crónica cardíaca/hepática/renal, los inmunocomprometidos (oncológicos, trasplantados, tratamiento prolongado con corticoides, enfermedades de la sangre), enfermedades neuromusculares con afectación torácica, las personas con tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico y los > 65 años.

La mayor gravedad en la gestante fue descrita durante las pandemias de influenza A de 1918-1919 y 2009-2010.<sup>(130)</sup>

### ***Clínica***

El período de incubación es breve (1-4 días). El comienzo es brusco con fiebre > 38,5 °C, algias (cefalea, dolor retroocular, mioartralgias), tos seca, rinitis serosa, odinia/odinofagia, hiporexia y malestar general. La frecuencia de otras manifestaciones como fotofobia, náuseas/vómitos, diarrea y dolor abdominal es variable. Evoluciona en 3-5 días; pero, la convalecencia con astenia psicofísica residual puede durar hasta cuatro semanas.

En la gestante la influenza es potencialmente grave a partir del segundo trimestre.<sup>(131, 132)</sup>

Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias: sinusitis, otitis, bronquitis, exacerbación de asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, neumonía por sobreinfección bacteriana (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y otros microorganismos)/co-infección viral.

Otras complicaciones son: cardíacas (miocarditis, pericarditis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), neurológicas (convulsiones, estado epiléptico, meningoencefalitis/encefalitis, meningoencefalomielitis aguda, síndrome de Guillain-Barré, accidente cerebrovascular), musculoesqueléticas (miositis, rabdomiólisis), hematológicas (síndrome urémico-hemolítico, síndrome hemofagocítico, púrpura trombótica trombocitopénica), renales (injurias renal aguda, glomerulonefritis, tubulonefritis intersticial aguda), oculares (conjuntivitis, neuritis óptica, retinitis, uveítis), descompensación de diabetes, síndrome de Reye (consumo concomitante de ácido acetilsalicílico).<sup>(133)</sup>

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (situación en el área, antecedente de contacto con un caso de infección viral respiratoria y vacunal), clínico (enfermedad febril > 38 °C con tos y/u odinia en ausencia de otras causas) y virológico.

La detección de antígenos virales de influenza A y B por anticuerpos monoclonales por DFA en muestras respiratorias es utilizada en algunos laboratorios de instituciones de salud. Tiene una sensibilidad de 70-100 % y los resultados están en 1-4 horas; es operador dependiente.<sup>(134)</sup>

Las pruebas rápidas de diagnóstico (RIDT) detectan antígenos de los virus influenza A y B. Los resultados están disponibles en < 15 minutos y la sensibilidad es del 10-70 % mientras que las pruebas moleculares rápidas

(detección RNA) tienen una sensibilidad del 86-100 % y los resultados demoran 15-30 minutos.<sup>(134)</sup>

El diagnóstico se confirma por la utilización de NAAT, RT-PCR y q-PCR)<sup>(135, 136)</sup> a partir del material obtenido por hisopado faríngeo o cultivo y aislamiento viral en la misma muestra. Ésta última metodología no es accesible en la práctica cotidiana por cuanto sólo se realiza en el laboratorio nacional de referencia (Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas «Dr. Carlos G. Malbrán», Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud).

La titulación de anticuerpos específicos IgM e IgG no está disponible en nuestro medio.

Los estudios del laboratorio clínico y por imágenes tienen indicación en las formas graves.

### **Tratamiento**

Se realiza con régimen higiénico dietético, tratamiento sintomático (antipirético) y de sostén.

El tratamiento específico es con inhibidores de la neuraminidasa.

La sospecha de infección por virus influenza o documentada es indicación de tratamiento dentro de las 48 horas del comienzo de los síntomas.<sup>(133, 137)</sup>

Debe administrarse de rutina en la persona: internada con alto riesgo de complicaciones, enfermedad grave/complicada con sospecha de influenza sin considerar el tiempo de inicio de los síntomas.<sup>(134)</sup>

Oseltamivir se utiliza en dosis de 75 mg cada 12 horas durante 5 días y su administración puede prolongarse en los pacientes graves.

Zanamivir se administra por vía inhalatoria en dosis de 10 mg cada 12 horas (un blíster de 5 mg/inhalación para una dosis total de 10 mg) durante 5 días.<sup>(29)</sup> En el primer día de tratamiento las dosis deberían estar separadas por lo menos por 2 horas.

La medicación antiinfluenza en la gestante es segura.<sup>(138)</sup>

Otras drogas antiinfluenza son: peramivir (> 2 años, vía EV) y baloxavir marvoxil (> 12 años y > 40 kg peso) en dosis única por vía oral.<sup>(134)</sup>

### ***Afectación del producto de la concepción***

#### ***Clínica***

La fiebre en la gestante produce aumento de la contractilidad uterina que causa vasoconstricción y, por lo tanto, menor aporte oxígeno y nutrientes y disminución de la eliminación de los productos del metabolismo fetal. Esto resulta en: aborto, prematurez, restricción del crecimiento intrauterino y sufrimiento fetal.

La infección por vía transplacentaria o hematógena durante la viremia materna es excepcional. En el período postnatal inmediato la infección es por vía respiratoria a partir del personal, la madre/familiares.

#### ***Diagnóstico***

El diagnóstico de certeza se obtiene por la utilización de NAAT a partir del material obtenido por hisopado faríngeo en el recién nacido, líquido cefalorraquídeo o cultivo y aislamiento viral en las mismas muestras.

#### ***Tratamiento***

Se realiza el monitoreo fetal en la influenza materna.

Oseltamivir en dosis de 12 mg cada 12 horas durante 5 días es el tratamiento específico en el recién nacido.<sup>(134)</sup>



## **Prevención**

### **Medidas generales**

Las medidas generales son:

- Cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable al toser o estornudar.
- Tirar el pañuelo desechable a la basura después de usarlo.
- Higiene de manos con agua y jabón (durante 20 segundos), especialmente después de toser o estornudar, limpiarse la nariz y del uso personal del baño. Es la medida más eficaz.
- Higiene de manos a base de alcohol 70 % es de utilidad.
- Tratar de no tocarse los ojos, la nariz ni la boca para evitar la propagación.
- Evitar el contacto cercano con personas enfermas sin protección.
- Ventilar los ambientes.
- Permanecer en la casa y no ir al trabajo/escuela si se presentan síntomas de la enfermedad (autoaislamiento voluntario). No acercarse a otras personas para evitar contagiarlas.
- La utilización de barbijos queda limitada a ambientes cerrados; no se ha demostrado su eficacia en áreas abiertas.

### **Quimioprofilaxis**

No se realiza de rutina ni tiene indicación en el niño menor de tres meses.

La quimioprofilaxis en la gestante expuesta fue estudiada en diferentes escenarios de influenza pandémica (tasa de ataque > 20 %, probabilidad de nacimiento pretérmino > 12 %, mortalidad en el recién nacido pretérmino > 2 % e internación por influenza > 4,8) resultando altamente costo-efectiva. No se recomienda en la influenza estacional.

El uso de oseltamivir en la gestante es en dosis de 75 mg/día durante 10 días.<sup>(139)</sup>

También puede utilizarse la quimioprofilaxis con zanamivir, dos inhalaciones/día durante 10-28 días.

### **Vacunación**

La vacunación es ofrecida de rutina a la embarazada según el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina, a cualquier edad gestacional.

La vacunación antigripal reduce la enfermedad tipo influenza en más del 30 % en las madres y recién nacidos; y el 63 % de los casos confirmados por laboratorio de infección por virus influenza en menores de 6 meses. Es altamente costoefectiva.<sup>(139-144)</sup>

El pasaje transplacentario de anticuerpos determina concentraciones de anticuerpos mayores en el recién nacido que en la madre con lo que se logra protección durante los primeros meses de vida. La transferencia de anticuerpos también se produce por la lactancia.<sup>(145, 146)</sup>

Ello más el riesgo aumentado de enfermedad grave fundamentan la indicación de vacunación de la gestante con la vacuna tri/tetra o cuadrivalente estacional; ésta última disponible en el subsector privado. La seguridad y la eficacia de la vacunación en el embarazo han sido demostradas.<sup>(147)</sup>

En el feto, post-vacunación antiinfluenza en la gestante, se produce respuesta inmune de células B y T.<sup>(148)</sup>

## **Infección/enfermedad por SARS-CoV-2**

### ***Epidemiología***

La emergencia de esta nueva enfermedad fue comunicada el 31 de diciembre de 2019 como un síndrome respiratorio agudo grave a la OMS. El agente causal se identificó el 7 de enero de 2020. La enfermedad se denominó como nueva enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19).

La pandemia, en curso, fue declarada el 11 de marzo de 2020. En Argentina el primer caso se confirmó el 3 de marzo de 2020 en un residente que regresó del exterior. La epidemia local se ha desarrollado en cuatro olas. La primera (marzo-setiembre 2020 por el virus de Wuhan), la segunda (diciembre-febrero 2020 por el virus de Wuhan y la variante alfa [Reino Unido]), la tercera (abril-agosto 2021, variante gamma [Manaos]), la cuarta y más intensa aunque con menor letalidad (enero-febrero 2022, variante ómicron).

En la **FIGURA 4** se presenta la distribución temporal de los 30.638 casos confirmados en gestantes (en la población general 8.970.405) al 14 marzo 2022.<sup>(149)</sup>

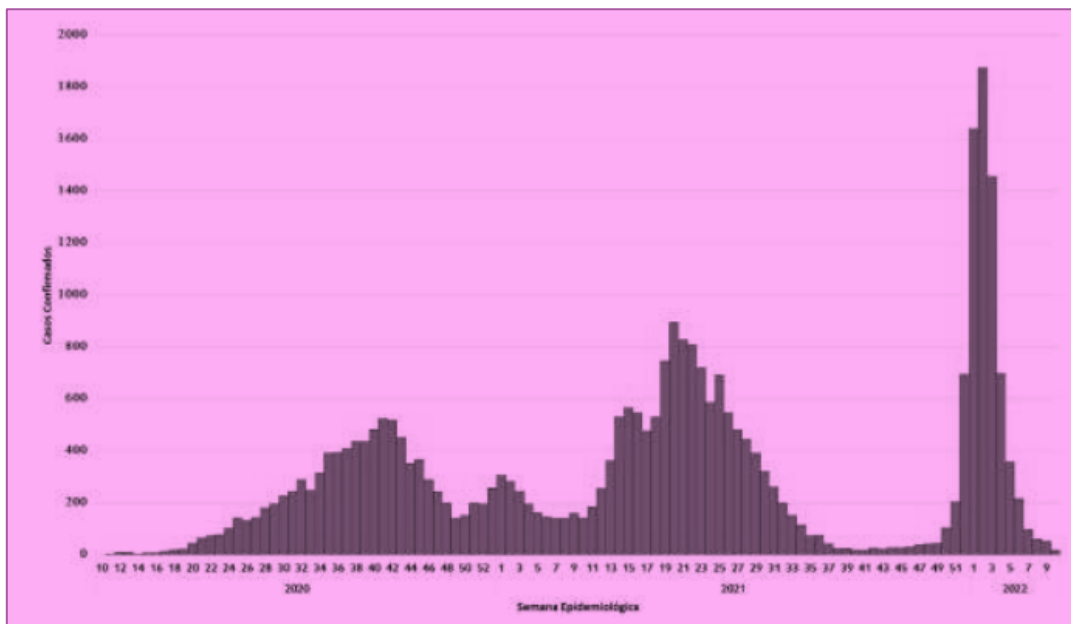


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LOS CASOS CONFIRMADOS EN GESTANTES, ARGENTINA, PERÍODO 3 DE MARZO DE 2020-14 DE MARZO DE 2022<sup>(149)</sup>

El virus original de Wuhan, con los sucesivos y rápidos pasajes interhumanos, ha ido presentando mutaciones denominadas variantes y nominadas según el alfabeto griego. Éstas se clasificaron como de preocupación (alfa [B.1.7], gamma [P.1], delta [B.1.617.2], ómicron [B.1.1.529] y derivadas [BA.2, BA.3, BA.4]), interés y observación.

Los factores de riesgo para la enfermedad grave son los mismos citados para influenza.

### ***Clinica***

El período de incubación es de 1-14 días (en general 5,1 días). La principal vía de transmisión es la respiratoria (microgota salival).

Inicialmente fue descrita con síndrome agudo respiratorio grave pero, en el devenir de la pandemia son numerosas las formas de presentación.

Cursa con un síndrome infeccioso inespecífico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las respiratorias (odinia, tos, neumonía

uni/multifocal con/sin derrame pleural), neurológicas (agusia, anosmia, mielitis, síndrome de Guillain-Barré), cutáneas (exantema eritemato-máculo-papular, hemorrágico, eritema pérneo), cardíacas (miocarditis, miopatía immune), disfunción endocrina (glucosa, tiroidea, adrenal, de la espermatogénesis) y síndrome inflamatorio multisistémico. <sup>(150-152)</sup>

Las formas leves/moderadas se observan en el 80 %, graves 15 % y críticas 5 %.

El 10 % requiere internación y de éstos el 10 % asistencia en Unidad de Cuidados Intensivos.

La enfermedad prolongada por la persistencia de afectación de distintos aparatos/sistemas plantea un importante desafío al sistema de salud que debe brindar la atención oportuna y especializada. <sup>(153)</sup>

La enfermedad en la gestante, en particular desde el segundo trimestre, puede ser grave. <sup>(154, 155)</sup>

Ocurren reinfecciones. <sup>(156)</sup> En nuestro medio han sido observadas con mayor frecuencia en miembros del equipo de salud.

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (situación en el área, antecedente de viaje, ocupación, contacto con viajeros, enfermedad en convivientes/contactos, antecedente vacunal) y clínico (caso sospechoso).

*Caso sospechoso. Criterio 1.* Toda persona que presente dos o más de los siguientes síntomas: fiebre (> 37,5 °C), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, diarrea/vómitos, rinitis/congestión nasal sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica o pérdida repentina del gusto y/o el olfato en ausencia de cualquier otra causa identificada. Incluye toda infección respiratoria aguda grave. <sup>(157)</sup>

*Caso sospechoso. Criterio 2.* Toda persona que ha recibido un esquema de vacunación completo contra COVID-19, y hayan pasado al menos 14 días desde la segunda dosis, o sea trabajador de salud, o resida o trabaje en instituciones semicerradas o de internación prolongada o sea personal esencial o resida en barrios populares o pueblos originarios, o sea contacto estrecho de caso confirmado de COVID-19, dentro de los últimos 14 días y presente uno o más de los siguientes síntomas o signos: fiebre (> 37,5 °C), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, rinitis/congestión nasal.<sup>(157)</sup>

*Caso sospechoso. Criterio 3.* Síndrome inflamatorio multisistémico post COVID-19 en pediatría. Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y dos de las siguientes manifestaciones: exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); hipotensión o shock; características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de troponina/péptidos natriuréticos [NT-proBNP]); evidencia de coagulopatía (elevación del tiempo de protrombina [PT], tiempo de tromboplastina parcial [PTT], dímero-D); síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) y marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva cuantitativa o procalcitonina y ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócico o estreptocócico).<sup>(157)</sup>

El estándar de oro para la confirmación del diagnóstico es la utilización de NAAT, RT-PCR, q-PCR en muestra obtenida por hisopado faucial-nasal.<sup>(158)</sup>

Se realiza la secuenciación para monitorear e identificar las variantes genómicas y mutaciones de SARS-CoV-2 circulantes y emergentes en el

país y su frecuencia proporcional por las implicancias en salud de la comunidad.<sup>(159)</sup>

También se utilizan las RIDT para la detección de antígenos de la nucleocápside o los dominios S1 y S2 de la proteína S que deben tener una sensibilidad > 80 % y una especificidad > 97 %. Los resultados están disponibles en < 30 minutos.<sup>(158)</sup>

Caso confirmado. Caso sospechoso de COVID-19 o persona asintomática que presente resultado positivo o detectable por las siguientes técnicas de diagnóstico: detección de SARS-CoV-2 mediante pruebas de biología molecular por RT-PCR o q-PCR; detección de SARS-CoV-2 mediante LAMP; detección de antígenos virales de SARS-CoV-2 por RIDT.<sup>(158)</sup>

La infección induce la respuesta serológica IgM, IgG e IgA que están dirigidos a las proteínas estructurales de la nucleocápside (N), la espiga (S) y el dominio RBD. Hay correlación entre los anticuerpos anti-S y anti-RBD con los neutralizantes. El 50 % de los infectados tiene anticuerpos detectables a la semana y > 90 % en la tercera semana post-infección. Los valores son mayores en los que presentaron formas graves. La persistencia de los anticuerpos es > 6-8 meses. No se conoce el título protector. Son de utilidad para los estudios de seroprevalencia.<sup>(158)</sup>

### **Tratamiento**

Las recomendaciones son muy dinámicas y acorde con los datos brindados por los estudios de fase 3.

A marzo de 2022, dexametasona en dosis de 10 mg/día durante 10 días es aconsejado en los pacientes moderados/graves/críticos.<sup>(160)</sup>

El uso de un inhibidor de interleuquina 6, tocilizumab está indicado en los pacientes graves/críticos. Si éste no estuviera disponible, se reemplaza por sarilumab.

Remdesivir en una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/día el segundo y tercer día de tratamiento se recomienda en las formas ambulatorias u hospitalizadas si se establece antes del séptimo día del inicio de los síntomas. En aquéllas con aporte suplementario de oxígeno el tratamiento de prolonga por 5 días.<sup>(160)</sup>

En los pacientes ambulatorios con enfermedad leve/moderada pero riesgo de progresión se indica nirmatrelvir/ritonavir dentro de los 5 días del comienzo de los síntomas. Puede utilizarse molnupinavir si no hay otra opción terapéutica.<sup>(160)</sup>

En los pacientes graves deberá considerarse la administración de baricitinib (inhibidor de quinasa Janus) y en aquéllos sin asistencia respiratoria, tofacitinib.

Las personas graves internadas que tengan contraindicación de uso de dexametasona serán tratadas con baricitinib + remdesivir.<sup>(160)</sup>

Los anticuerpos neutralizantes bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, o sotrovimab se recomiendan en las personas con COVID-19 ambulatorias con formas leve/moderada pero con riesgo de progresión.<sup>(160)</sup>

El uso de plasma de convalecientes quedó limitado a las personas con enfermedad/tratamiento inmunodepresor.<sup>(160)</sup>

### ***Afectación del producto de la concepción***

Se observó un aumento en la frecuencia de mortinatos, prétermino y bajo peso al nacer en los hijos de madres que enfermaron.<sup>(162-164)</sup>

### ***Diagnóstico***

Similar a lo descrito precedentemente.



## **Tratamiento**

En el recién nacido es sintomático y de sostén. Los tratamientos disponibles no han sido estudiados en la edad pediátrica excepto remdesivir.

## **Prevención**

### **Medidas generales**

Las medidas generales son:

- Higiene frecuente de manos con agua y jabón. Si no estuvieran disponibles, alcohol gel al 70 %
- Mantener distancia > 1,5 m entre las personas
- Uso de tapa boca-nariz
- Evitar tocarse ojos, nariz y boca y compartir utensilios
- Evitar el contacto cercano con enfermos sin protección
- Ventilación cruzada de los ambientes
- Permanecer en la casa y no ir al trabajo/escuela si se presentan síntomas de la enfermedad (autoaislamiento voluntario). No acercarse a otras personas para evitar contagiarlas.

### **Profilaxis pre-exposición**

Tienen recomendación de uso en situaciones muy limitadas.

En las personas moderada o gravemente inmunocomprometidas, con escasa/nula respuesta a la vacunación o reacción adversa grave a la vacuna, los anticuerpos monoclonales a administrar por vía IM en dosis única son tixagevimab/cilgavimab.<sup>(160)</sup>

## **Profilaxis post-exposición**

Las personas expuestas a la infección por SARS-CoV-2 con alto riesgo de evolucionar a formas graves/críticas se sugiere el uso de casirivimab/imdevimab por vía IM o subcutánea en dosis única. <sup>(160)</sup>

## **Vacunas**

Están recomendadas para prevenir las formas graves y la letalidad producida por la infección por SARS-CoV-2.

Se desarrollaron en distintas plataformas que tienen indicación de uso, según vacuna, a partir de diferentes edades. La duración estimada de la inmunidad conferida es de alrededor de 6 meses.

Las vacunas de los laboratorios Pfizer y Moderna se administran desde los 12 años de edad en esquema de 3 dosis (0, 30 días, 6 meses). La vacuna pediátrica de Pfizer está indicada entre los 5-11 años.

Las vacunas de vector adenoviral (AdV) disponibles en Argentina son: Universidad de Oxford-Astra Zeneca (AdV-chimpancé), Sputnik V (1ª dosis AdV-26 y 2ª dosis AdV-5) y Cansino (AdV-5). El intervalo entre dosis de la serie primaria recomendado para las dos primeras es 60 días y la tercera dosis o refuerzo a los 6 meses. La vacuna del laboratorio Cansino se administra en única dosis y su uso quedó restringido a pobladores de zonas muy aisladas o en situación de calle.

La vacuna de Janssen o Johnson & Johnson (AdV-26) no ha sido aprobada aún por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) aunque tiene licencia de uso en países centrales.

Para la vacuna inactivada, Sinopharm, la licencia de uso de la OMS es desde los 18 años. En nuestro país está indicada a partir de los 3 años de edad.

## Infecciones bacterianas

### Infección por *S. agalactiae*

#### Epidemiología

La infección por *S. agalactiae* o estreptococo del grupo B (SGB) tiene distribución universal. Es de interés en la gestante por la repercusión en ella y el recién nacido/lactante. Se han estimado 200.000 casos de enfermedad temprana en el recién nacido, 150.000 muertes fetales/neonatales y hasta 3,5 millones de prematuros en el año 2015 a nivel mundial. <sup>(165, 166)</sup>

Este diplococo grampositivo es clasificado por el antígeno S (polisacárido de la pared celular), en diez serotipos: I, Ia, II-IX y no tipables. Los tipos I-V causan el 98 % de los casos de colonización y el 97 % de los casos de enfermedad invasiva en los recién nacidos y lactantes. El serotipo III hipervirulento ST17 es el agente causal de la mayoría de los casos de meningitis. <sup>(165-167)</sup>

La prevalencia de la colonización de las mucosas de vagina/recto varía entre 15-40 % y puede ser crónica, intermitente o transitoria.

Los factores de riesgo para adquirir la infección son: edad (< 20 años), la etnia (mayor frecuencia en la negra), el número de parejas y de relaciones sexuales, el nivel socioeconómico, el uso de tampón/dispositivo intrauterino (DIU), el consumo de leche/pescado y la higiene de manos cuatro veces/día o menos. La recurrencia de la colonización en un embarazo ulterior es elevada. <sup>(166)</sup>

#### Clínica

La colonización vaginal es asintomática. <sup>(166-169)</sup>

Durante la gestación puede producirse la infección urinaria (cuyas manifestaciones clínicas son similares a las de otra etiología) o la bacteriuria asintomática. (166-169)

Las formas clínicas de presentación de las infecciones postparto son: aborto séptico, bacteriemia, corioamnionitis, endometritis/parametritis, neumonía, artritis séptica, osteomielitis vertebral, absceso abdominal, meningitis, absceso epidural, endocarditis, fascitis necrotizante. Su frecuencia ha disminuido desde el establecimiento de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) con una incidencia de sepsis temprana (que es la más baja registrada) de 0,1/1.000 nacidos vivos.

La bacteriemia por SGB cursa con fiebre (a veces con escalofríos), malestar general y dolor uterino con loquios normales.

El aumento de la frecuencia cardíaca es el primer signo de corioamnionitis en la mayoría de los casos con antecedente de rotura de membranas. Ésta pudo haber sido muy ostensible o la gestante solo observó humedad en su ropa interior cuando permanecía de pie o en movimiento. Cursa con fiebre (temperatura axilar > 37,8 °C). Al examen físico se evalúan la salida de líquido/flujo purulento o maloliente, las características del útero por palpación abdominal (sensibilidad, tensión, altura uterina, aumento de la contractilidad), dolor pélvico al movimiento, frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto, leucocitosis >15.000/mm<sup>3</sup> con desviación a la izquierda y presencia de formas inmaduras; y, taquicardia fetal, > 160 latidos/minuto. Esta entidad es de diagnóstico clínico (sumatoria de signos: taquicardia materna y fetal, dolor a la palpación en hipogastrio, fiebre y flujo purulento, no existe un marcador de laboratorio específico para el diagnóstico). (166-169)

La endometritis/parametritis en general evoluciona con bacteriemia, taquicardia, dolor en hemiabdomen inferior y exquisito en útero y/o anexos. <sup>(166-169)</sup>

## **Diagnóstico**

### **Gestante**

- Urocultivo, recuento de colonias, aislamiento, identificación y antibiograma se realizarán de rutina en la primera consulta, 2º trimestre y a partir de la semana 28 de edad gestacional 166-169.
- Exudado vaginorrectal. La toma de muestra se recomienda en la semana 36-37 para la detección de la colonización por SGB. Este estudio es obligatorio por la Ley Nacional 26.369/2008. Es el método para la prevención eficaz de la TMH mediante la administración de la PAI durante el trabajo de parto.

También se recomienda de rutina en las embarazadas con rotura prematura de membranas y/o trabajo preparto antes de las 37 semanas de edad gestacional. Se prefiere el uso de caldo enriquecido para el cultivo, en el método tradicional o el uso de NAAT. <sup>(166-169)</sup>

### **Parturienta/puérpera**

Al ingreso hospitalario se realizan los controles clínicos y basales de pruebas de laboratorio (hemograma, concentración de protrombina, glucemia, uremia, análisis de orina/sedimento urinario como mínimo). Ante la fiebre intraparto se obtendrán muestras para hemocultivos, urocultivo. <sup>(166-169)</sup>

Si se sospecha corioamnionitis sin rotura de membrana, puede obtenerse la muestra de líquido amniótico por amniocentesis transabdominal o transvaginal.

Se realizará el estudio físico, citoquímico (recuento leucocitario, determinación de glucosa y láctico dehidrogenasa), bacterioscópico y cultivo de la muestra para aislamiento, identificación y tipificación.<sup>(166-169)</sup>

En los casos de fiebre puerperal (> 38 °C durante dos días como mínimo, entre el 2-10 días postparto) se requiere el diagnóstico rápido etiológico que puede ser genital (infección de la episiotomía/herida de la cesárea, endometritis, mastitis, fascitis necrotizante, tromboflebitis pélvica) o extragenital (infección urinaria/pielonefritis, absceso pélvico, tirotoxicosis, etc.). Se obtienen muestras para cultivo, y antibiograma de sangre, orina y muestras genitales con técnica estéril. En los casos con infección de la herida de episiotomía/cesárea, la muestra, tomada por técnica estéril, se procesa para cultivo, identificación, tipificación y antibiograma.<sup>(166-169)</sup>

### ***Afectación del producto de la concepción***

#### ***Clínica***

La colonización materna en el parto es determinante del riesgo de infección del recién nacido en la historia natural de la infección. Existe una relación directa entre la dosis inóculo (carga bacteriana vaginal), el riesgo de TMH y la probabilidad de infección grave en el recién nacido. Las vías de infección son: a) transamniótica ascendente. Penetración SGB aún a través de las membranas intactas y la replicación en el líquido amniótico causando corioamnionitis o amnionitis o infección intraamniótica. El feto inhala y deglute el líquido amniótico contaminado lo cual resulta en un mortinato o una muerte temprana postparto.<sup>(170-171)</sup> Las manifestaciones clínicas de neumonía se presentan en las primeras 4-6 horas de vida (neumonía congénita). Es más frecuente la infección relacionada con el tiempo de rotura de membranas. SGB puede inducir la rotura prematura de membranas y el parto pretérmino por la reducción de la resistencia a la tracción y la disminución de la elasticidad. También modifica el

metabolismo del ácido araquidónico favoreciendo la producción de prostaglandina E2 que induce el trabajo de parto. Si la duración de la rotura de membranas es < 18 horas, la incidencia de infección en el recién nacido es de 0,7/1.000 nacidos vivos y alcanza 18,3/1.000 nacidos vivos si es > 30 horas. b) Connatal. C) Lactancia: asociada a sepsis tardía.

La infección por SGB evoluciona como: <sup>(166-168, 172)</sup>

*Enfermedad temprana (< 7 días de vida).* Riesgo 1-2 %.<sup>(173)</sup> Las manifestaciones clínicas, en la mayoría de los casos, se presentan en las primeras 24 horas de vida (85 %), en el segundo día de vida el 10 %; y el resto en los días subsiguientes. Los factores de riesgo son: colonización materna en el parto con alta dosis inóculo, rotura prematura de membranas (antes del inicio del trabajo de parto), pretérmino (< 37 semanas de edad gestacional), edad > 20 años, rotura de membranas prolongada (> 18 horas), número de tactos vaginales antes del parto (> 6), corioamnionitis, fiebre intraparto (> 38 °C), monitoreo intrauterino, embarazo múltiple, infección urinaria/bacteriuria por SGB, bacteriemia materna postparto, cesárea, etnia materna, nacimiento previo con enfermedad invasiva por SGB y bajo título de anticuerpos IgG para el tipo causal.

La bacteriuria/infección urinaria por SGB en el segundo trimestre de gestación está asociada con un riesgo aumentado de nacimiento prematuro. La incidencia aumenta 10 veces en los prematuros comparados con los nacidos a término (38-42 semanas de edad gestacional) y tres veces cuando se han realizado > 6 tactos vaginales preparto. Las formas clínicas de presentación son: bacteriemia sin foco (80-85 %), neumonía (10-15 %), meningitis (5-10 %), generalmente a LCR claro, conjuntivitis/endoftalmitis. Las manifestaciones clínicas iniciales, independientemente de la localización, en el 80 % de los recién nacidos

son: prueba de Apgar < 7, apnea, dificultad respiratoria, requerimiento de oxígeno suplementario, taquipnea, cianosis, taquicardia, letargo, inestabilidad térmica o hipotermia/fiebre, palidez, distensión abdominal, rechazo de la alimentación, ictericia. La hipotensión, signo de gravedad, se manifiesta en uno de cada cuatro pacientes. Cuando la madre ha cursado corimaniotitis, el recién nacido puede presentar shock y fallo respiratorio al nacimiento o en las primeras 4-6 horas de vida con manifestaciones clínicas e imagenológicas de neumonía (neumonía congénita).

Los hallazgos histopatológicos se corresponden con los de la neumonía de consolidación (exudado alveolar) y membranas pulmonares hialinas atípicas (compuestas por SGB). En las formas fulminantes puede haber hemorragia intersticial o alveolar. El recién nacido con compromiso del SNC a veces presenta convulsiones. Son indicadores de mal pronóstico: las convulsiones persistentes, el coma, y una proteinorraquia > 3 g/L. La enfermedad temprana puede presentarse en los recién nacidos de madre con estudio microbiológico negativo a la semana 35-37 de gestación. Ello puede ocurrir por: cambios en el estado de colonización materna entre la toma de muestra y el parto, y/o por técnica inadecuada para la toma de las muestras o procesamiento de las mismas en el laboratorio microbiológico.

*Enfermedad tardía (7-89 días de vida).* La mediana de edad a la presentación es 40 días.<sup>(174)</sup> La lactancia no está relacionada con esta forma de presentación.<sup>(175)</sup> La fuente de infección no es solo materna, puede ser transmitida por cuidadores/asociada al cuidado de la salud.<sup>(176)</sup> El período de incubación difiere según se trate de prematuros (< 37 semanas de edad gestacional) o de término, promedio 41 y 30 días respectivamente; global 34 días. La tasa de incidencia no se ha modificado con el uso de la PAI.<sup>(176)</sup> Las formas clínicas de presentación son:



bacteriemia (93 %), artritis/osteomielitis/osteoartritis, impétigo, celulitis, adenitis, otitis media/mastoiditis, supraglotitis, peritonitis, endocarditis y miocarditis. La bacteriemia sin foco cursa con manifestaciones inespecíficas como fiebre, rechazo de la alimentación e irritabilidad. Si no se realizan el diagnóstico oportuno y el tratamiento puede evolucionar al shock séptico o afectar el SNC (meningoencefalitis).<sup>(178)</sup>

La incidencia de meningoencefalitis sin bacteriemia es de 1,9/100.000 nacidos vivos. El antecedente de virosis respiratoria reciente se constata en un tercio de los niños con meningoencefalitis por SGB. Las complicaciones agudas como derrame/empiema subdural, pioventriculitis, infarto cerebral, encefalomalacia, son infrecuentes. La evolución con complicaciones tardías o secuelas permanentes-desenlace fatal se correlaciona con: la presencia de convulsiones, coma, necesidad de manejo terapéutico de la hipotensión, leucopenia o neutropenia, proteinorraquia > 3 g/L, campo cubierto de cocos grampositivos en el estudio bacterioscópico del LCR.

La localización osteoarticular es paucisintomática. También tiene diferencias en el período de incubación promedio según evolucione con artritis (20 días) u osteomielitis (31 días) y en la localización. La artritis es más frecuente en miembros inferiores (coxo femoral, rodilla, tobillo) mientras que la osteomielitis afecta más miembros superiores (húmero, en particular). Es común el compromiso de un hueso y articulación, aunque puede producirse la afectación múltiple. La impotencia funcional y el dolor del miembro afectado a la movilización pasiva son las manifestaciones iniciales. Los signos de flogosis local y la fiebre son infrecuentes.

En partes blandas, la celulitis es la principal expresión clínica y tiene un período de incubación promedio de 35 días. Predomina en varones. Cursa con manifestaciones locales y sistémicas. Se observan eritema y

tumoración en la localización facial preauricular/submaxilar unilateral y adenomegalia satélite (síndrome celulitis/adenitis) con fiebre, irritabilidad y rechazo del alimento. Son infrecuentes otras localizaciones: zona inguinal, escroto, espacio pre-patelar, región anterior de cuello.<sup>(179)</sup>

La linfadenitis, la parotiditis supurada también han sido descritas.<sup>(180)</sup>

Las otras formas clínicas de presentación citadas son muy infrecuentes.

*Enfermedad post tardía (3-6 meses de vida):* la mayoría de los casos ocurre en los lactantes nacidos antes de las 35 semanas de edad gestacional y, en particular, en aquéllos < 28 semanas.

La forma más frecuente de presentación es la bacteriemia sin foco. En los lactantes internados puede identificarse, a veces, un foco de infección mientras que en los ambulatorios se encuentra el antecedente de una infección viral reciente y comienza con fiebre > 39 °C. Debe investigarse la inmunodeficiencia incluida la infección por VIH en los que no presentan factores de riesgo.

*Enfermedad recurrente/recaída:* tiene una frecuencia entre el 0,5-3 %. La fuente de infección es la colonización faucial/gastrointestinal del niño, un foco no drenado o la reinfección a partir de un conviviente portador.

Las manifestaciones clínicas se presentan durante el tratamiento o entre los 3-90 días de completado éste aunque se han descrito casos más tardíos.<sup>(176)</sup> Son similares a las del cuadro inicial o pueden afectar otros tejidos. El serotipo causal es el mismo.

Los padres/cuidadores de un niño que ha curado de la enfermedad por SGB deben ser advertidos sobre la posibilidad de recurrencia o recaída para promover la atención sobre la posibilidad de presentación de síntomas y la consulta oportuna.

## **Diagnóstico**

Ante la sospecha de sepsis temprana, se realiza el pancultivo en el recién nacido para el aislamiento, identificación, tipificación y antibiograma del agente causal: dos hemocultivos obtenidos de diferentes venopunturas, cultivo de LCR, eventual cultivo de hisopado faucial.

En la enfermedad tardía/recurrencia, los hemocultivos, estudio de LCR y urocultivo se toman de rutina. Otras muestras profundas para estudio microbiológico dependerán del foco (ejemplo: líquido articular [artritis], punción aspiración [celulitis]).

En el recién nacido/lactante sintomático los estudios del laboratorio de rutina son: hemograma, uremia y creatininemia, pruebas funcionales hepáticas (TGP, TGO, bilirrubinemia total, directa e indirecta, concentración de protrombina) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva cuantitativa/procalcitonina). La telerradiografía de tórax es el estudio imagenológico universal.

Otros estudios imagenológicos se realizarán según localización.

## **Tratamiento**

### **Profilaxis antibiótica intraparto**

Se utiliza desde el año 1996 para prevenir la enfermedad temprana. Se basa en: la disminución temporal de la colonización vaginal, la prevención de la colonización mucosa y cutánea del feto y del recién nacido y el antibiótico administrado alcanza niveles superiores a la concentración inhibitoria mínima en la sangre del recién nacido para destruir a SGB.<sup>(166-169, 172, 181)</sup>

Está indicada en las siguientes situaciones: neonato previo con infección por SGB; bacteriuria por SGB durante cualquier trimestre del embarazo en curso; cultivo positivo para SGB; estado desconocido sobre el cultivo de

SGB (no realizado, resultado no disponible) y presenta parto < 37 semanas de gestación, rotura de membranas ovulares  $\geq 18$  horas; sospecha de corioamnionitis (un registro de temperatura durante el parto  $\geq 39,0$  °C o temperatura materna > 38 °C con por lo menos una de las siguientes manifestaciones: leucocitosis, drenaje cervical purulento o taquicardia fetal, otra prueba confirmatoria de SGB, diferente al cultivo.

La PAI se realiza con antibióticos betalactámicos: penicilina G sódica (5.000.000 U/dosis de carga seguida de 2.500.000-3.000.000 U cada 4 horas hasta el nacimiento) o ampicilina (2 g/dosis de carga y 1 g cada 6 horas hasta el nacimiento) por vía EV que debe ser administrada > 4 horas antes del nacimiento.

La penicilina G alcanza el pico en sangre de cordón en una hora y declina en 4 horas. La eliminación es por vía renal. Es el antibiótico de elección por el espectro más reducido.<sup>(183)</sup> La ampicilina tiene el pico a los 30 minutos y en 45 minutos es detectable en el líquido amniótico. Previene el 97 % de los casos de colonización del recién nacido si se administra por lo menos dos horas antes del nacimiento.

Se estima que un tercio de las embarazadas requiere PAI.

Ante el planteo de alergia a la penicilina, se recomienda la realización de una anamnesis detallada y en los casos necesarios la prueba de alergia a la penicilina con el fin de aumentar el número de gestantes que pueden recibir con seguridad la quimioprofilaxis con penicilina o ampicilina.

El antibiótico alternativo para los casos con alergia a la penicilina es cefazolina (dosis 2 g inicial y 1 g cada 8 horas) o clindamicina (900 mg cada 8 horas) por vía EV hasta el parto.

La PAI no previene los nacimientos prematuros/mortinatos ni la enfermedad tardía, tiene impacto en la microbiota neonatal y riesgo

potencial de resistencia microbiana por ello se replantea actualmente la PAI, ¿indicarla sólo a las mujeres con factores de riesgo? hasta que se disponga de una vacuna para la madre.<sup>(182)</sup>

### Recién nacido con profilaxis antibiótica intraparto

En la FIGURA 6 se presentan las categorías de riesgo que son dinámicas para la enfermedad temprana en recién nacidos > 35 semanas de edad gestacional.<sup>(184)</sup>

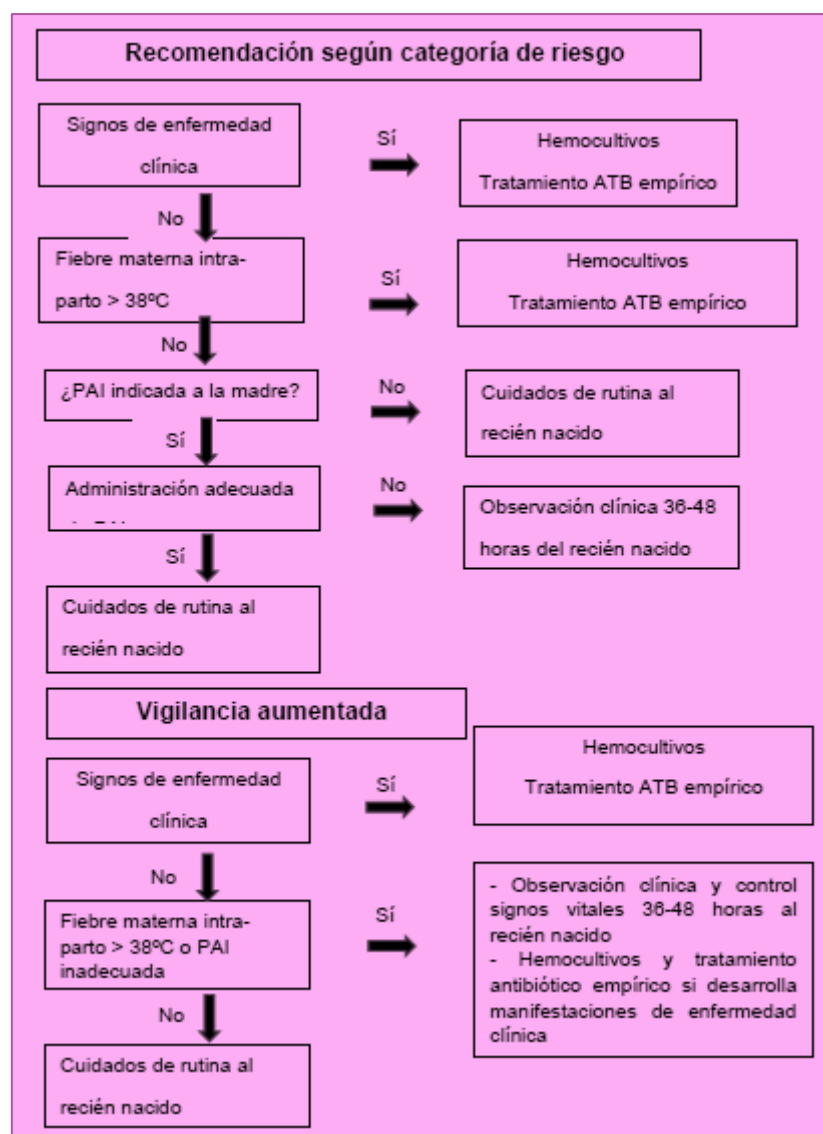


FIGURA 6. CATEGORÍAS DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS > 35 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL<sup>(184)</sup>

*Riesgo alto.* Evaluación clínica y por los métodos auxiliares del diagnóstico del laboratorio de rutina (hemograma, reactantes de fase aguda) y microbiológico (hemocultivos). Se inicia el tratamiento antibiótico. Recién nacido con clínica de sepsis/de madre con sospecha de corioamnionitis o diagnóstico confirmado.

*Riesgo medio.* Evaluación clínica y la toma de muestras de sangre para realizar hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivos. El recién nacido se mantiene en observación durante 48 horas. Las situaciones son: recién nacido < 35 semanas edad gestacional asintomático/asintomático de embarazo múltiple con un caso índice infectado.

*Riesgo bajo.* Evaluación clínica y toma de muestras de sangre para hemograma y hemocultivos o toma de muestra para hemograma en dos oportunidades en las primeras 24 horas de vida. Observación durante 48 horas, en los siguientes escenarios: recién nacido > 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con rotura de membranas < 18 horas/< 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con rotura de membranas > 18 horas/> 5 semanas edad gestacional asintomático de madre sin PAI adecuado (inicio > 4 horas antes del parto, uso de otro antibiótico)/> 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con antecedente de hijo previo con enfermedad por SGB.

*Riesgo mínimo.* Recién nacido > 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con PAI adecuada. Observación clínica durante 24-48 horas. El tratamiento recomendado en los niños pretérmino < 34 semanas de edad gestacional según forma clínica y edad de inicio se presenta en el **CUADRO 5**.

CLÍNICA	< 7 DÍAS	> 7 DÍAS
<b>Bacteriemia</b>		
Ampicilina	50 mg/kg cada 12 horas	75 mg/kg cada 12 horas
Penicilina G	50.000 U/kg cada 12 horas	50.000 U/kg cada 12 horas
<b>Meningitis</b>		
Ampicilina	100 mg/kg cada 12 horas	75 mg/kg cada 12 horas
Penicilina G	150.000 U/kg cada 12 horas	125.000 U/kg cada 12 horas

**CUADRO 5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO DE LOS NIÑOS NACIDOS CON < 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL CON ENFERMEDAD POR SGB SEGÚN LOCALIZACIÓN Y EDAD**

En el **CUADRO 6** se encuentra el tratamiento recomendado en los niños pretérmino > 34 semanas de edad gestacional según forma clínica.

CLÍNICA	< 7 DÍAS	> 7 DÍAS
<b>Bacteriemia</b>		
Ampicilina	50 mg/kg cada 8 horas	50 mg/kg cada 8 horas
Penicilina G	50.000 U/kg cada 12 horas	50.000 U/kg cada 8 horas
<b>Meningitis</b>		
Ampicilina	100 mg/kg cada 8 horas	75 mg/kg cada 6 horas
Penicilina G	150.000 U/kg cada 8 horas	125.000 U/kg cada 6 horas

**CUADRO 6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO DE LOS NIÑOS NACIDOS CON > 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL CON ENFERMEDAD POR SGB SEGÚN LOCALIZACIÓN Y EDAD**

La combinación con gentamicina en dosis de 4-5 mg/kg/día para las primeras 48 horas está indicada hasta tener el resultado de cultivos negativos en bacteriemia y meningitis.

La duración del tratamiento es de 10 días para bacteriemia sin foco, 14 días en la meningitis y 28 días en la pioventriculitis.

En el **CUADRO 7** se presenta el tratamiento EV recomendado para otras localizaciones.

CLÍNICA	ANTIBIÓTICO	DOSIS DIARIA	DURACIÓN, SEMANAS
Artritis séptica	Penicilina G	200.000 U/kg	2-3
Osteomielitis	Penicilina G	200.000 U/kg	3-4
Endocarditis	Penicilina G	200.000 U/kg	4

CUADRO 7. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EV DE LOS RECIÉN NACIDOS/LACTANTES CON OTRAS LOCALIZACIONES

### **Prevención**

No se dispone de medidas eficaces para la prevención de la infección por SGB en la mujer; el futuro está en el desarrollo de una vacuna.

El manejo del recién nacido/lactante se realiza con la higiene de manos y las precauciones de contacto con el fin de evitar la transmisión horizontal.

### **Listeriosis**

#### **Epidemiología**

La listeriosis es una de enfermedad zoonótica de distribución universal aunque relativamente rara (0,1-10 casos anuales/1.000.000), dependiendo del país y la región. También tiene reservorio humano, el 1-5 % de la población excreta *Listeria monocytogenes* en heces.

La vía de transmisión es alimentaria (fiambres y los productos cárnicos listos para comer [carne y salchichas cocinadas, curadas o fermentadas],



quesos blandos, pescados ahumados y frutas y verduras congeladas).<sup>(185, 186)</sup>

Aunque el número de casos es reducido, la presentación en brotes y la elevada letalidad en gestantes, huéspedes inmunocomprometidos y adultos mayores la convierte en un importante problema de salud pública.

La probabilidad de contraer la enfermedad es 10-20 veces mayor en las embarazadas.<sup>(186-188)</sup>

### **Clínica**

El período de incubación es de 4-21 días.

La infección puede ser asintomática.<sup>(189)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la infección aguda tienen distintas formas clínicas de presentación.

Cursa como infección local: a) gastroenteritis aguda febril que tiene incubación breve (1 día). La diarrea es acuosa con síndrome infeccioso inespecífico. B) Cutánea. Es infrecuente y relacionada con el contacto con animales. La lesión es máculo-papular dolorosa que evoluciona a la ulceración con linfangitis y adenitis satélite; puede haber formas pustulosas/abscesos. c) Oculoganglionar, infrecuente, conjuntivitis granulomatosa/mucopurulenta. Puede acompañarse del infarto de una/varias glándulas salivales. d) Cervicoganglionar evoluciona como un síndrome mononucleósico.<sup>(185)</sup>

La listeriosis invasiva se presenta con: a) bacteriemia; b) sepsis y manifestaciones metastásicas (pleuropulmonar, meníngea); c) neurolisteriosis: meningoencefalitis aguda a LCR claro/purulenta o subaguda con/sin foco; encefalitis aguda supurada sin meningitis; absceso cerebral; compromiso del tronco cerebral; d) tífoneumónica, síndrome tífico y neumonía con/sin derrame; e) otras localizaciones: artritis,

osteomielitis, absceso hepático/esplénico, peritonitis, endocarditis/pericarditis, uretritis crónica, endoftalmitis, otitis, sinusitis.<sup>(185)</sup>

En la gestante, la mayor frecuencia se observa en el 3º trimestre. Puede cursar en forma asintomática, con un síndrome infeccioso inespecífico leve o pseudogripal y las formas cervicoganglionar/oculoganglionar.<sup>(185)</sup>

### **Diagnóstico**

Epidemiológico (residencia, edad, condición, hábitos alimentarios, ocupación, contacto con animales) y clínico.

El estudio bacterioscópico es de utilidad en muestras de heces, sangre, LCR, hisopado cervical (según forma clínica de presentación), otros líquidos de punción (articular, etc.). Se realiza el cultivo, aislamiento, identificación y tipificación a partir de muestras de sangre, LCR, hisopado cervical, líquidos de punción.

Los métodos indirectos por técnicas de aglutinación (rápida y lenta), FC (antígeno de Seeliger), IFI brindan resultados dispares y por ello no están disponibles.

Se han desarrollado NAAT, PCR y multiplex PCR para el diagnóstico en muestras de sangre y LCR.<sup>(185,186)</sup>

Los análisis del laboratorio clínico de rutina se solicitan según forma clínica de presentación.

### **Tratamiento**

En los cuadros de sepsis y otras formas graves está indicada ampicilina por vía EV en dosis de 6-8 g/día durante 14-21 días y gentamicina, 5-7 mg/kg día durante 14 días.<sup>(185, 190, 191)</sup>

Las infecciones localizadas (gastroenteritis, cutánea) son autolimitadas. Se considera el tratamiento con ampicilina o amoxicilina en las personas con factores de riesgo.<sup>(185)</sup>

La infección cervicovaginal se trata con amoxicilina 3 g/día o ampicilina 4 g/día durante 30-60 días.

Son antibióticos alternativos trimetoprima- sulfametoxazol en dosis de 5-25 mg/kg cada 8 horas por vía EV (no utilizar en el primer trimestre pues tiene efectos teratogénicos), fluoroquinolonas, linezolid, vancomicina y rifampicina.<sup>(185, 186)</sup>

Se destaca que las cefalosporinas carecen de acción sobre *L. monocytogenes* (es naturalmente resistente).<sup>(185)</sup>

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

La repercusión sobre el feto es grave; adquiere la infección por vía: transplacentaria o hematógena, transamniótica (deglución del líquido amniótico que contiene el agente) o en el canal de parto.

La listeriosis es una causa importante de interrupción del embarazo (1-6 %) y de infección pre o perinatal. Si bien la interrupción del embarazo puede producirse a cualquier edad gestacional, lo habitual es que ocurra entre la 26ª-30ª semana.

La frecuencia estimada es en el: primer trimestre, 4 %; segundo trimestre, 23 %; partos prematuros, 54 %. También pueden registrarse mortinatos. La tasa de letalidad es 25-35 %. Los nacimientos a término alcanzan el 20 %.<sup>(185, 187, 192)</sup>

Las formas clínicas de presentación son:<sup>(185, 186)</sup>

*Temprana.* Período de incubación horas-4 días. Adquirida por vía transplacentaria cursa con sepsis grave y lesiones generalizadas en piel (maculosas, máculo-papulosas, vesículo-pustulosas, purpúricas) y granulomas/abscesos en piel, pulmón, hígado, bazo y cerebro. Es la granulomatosis infantoséptica rápidamente evolutiva y fatal en la mayoría de los casos.

*Tardía.* Se presenta entre la 1-6 semanas de vida. La infección es perinatal, adquirida en el canal del parto, por instrumental o por vía hematógena con menor inóculo. Cursa con meningoencefalitis.<sup>(185)</sup>

### **Diagnóstico**

El estudio bacterioscópico puede ser de utilidad en muestras de sangre, LCR, aspirado gástrico/anal/ótico, meconio, placenta, líquido amniótico, tejidos (mortinato). Se realiza el cultivo, aislamiento, identificación y tipificación.

Los estudios del laboratorio clínico (hemograma, proteína C reactiva cuantitativa/procalcitonina, pruebas funcionales hepáticas y renales, glucemia) se realizan de rutina y otros como nomioionograma examen físico y citoquímico del LCR según la gravedad.<sup>(185, 186, 190)</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento antibiótico de elección es penicilina G o ampicilina por vía EV. En las formas graves de presentación se combina con gentamicina por el efecto sinérgico.

Los antibióticos de segunda línea (alternativos) son trimetoprima-sulfametoxazol (no utilizar en el <2 meses) y meropeneme.<sup>(185,186)</sup>

## Prevención

Las medidas recomendadas son:<sup>(185, 186)</sup>

- Usar agua y materias primas seguras mantener la higiene de los alimentos y del sitio donde son manipulados.
- Mantener los alimentos a temperaturas seguras.
- Separar los alimentos crudos y cocidos.
- Cocinar completamente los alimentos (> 66 °C en la parte central).
- Evitar el consumo de salchichas, comidas preparadas frías, comidas rápidas, pescado ahumado, carne refrigerada, paté, lengua, comidas o postres elaborados con leche no pasteurizada o hervida, quesos frescos o blandos (camembert, roquefort, tipo mexicano).
- Consumir lácteos y derivados pasteurizados.
- Leer los periodos y temperaturas de conservación que figuran en las etiquetas de los productos y respetarlos para asegurarse que las bacterias contaminantes no se multipliquen hasta alcanzar dosis inóculo infectante.

## Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

### Epidemiología

La tuberculosis (TB) está ampliamente difundida y su incidencia ha aumentado a partir de la década del 90 con la epidemia de infección por el VIH/SIDA en los países en desarrollo a ello se suma la emergencia de la enfermedad producida por cepas mutirresistentes (TBMR).

Se estima que el 25 % de la población mundial está infectado con *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales el 5-10 % presentará la

enfermedad. Cada año enferman 10 millones de personas y mueren 1,5 millones.<sup>(193)</sup>

Sin embargo, la TB congénita es una enfermedad infrecuente.<sup>(194-197)</sup>

La OMS aprobó la Estrategia Fin de la TB (2014) con el fin de terminar con la epidemia mundial para el año 2035. Se deben reducir el 90 % la tasa de incidencia, el 95 % el número absoluto de muertes (en relación con el valor de referencia del año 2015), y alcanzar 0 % de pacientes cuyos hogares experimenten gastos elevados debido a la enfermedad.<sup>(198)</sup>

### **Clínica**

*M. tuberculosis* ingresa por la vía respiratoria y alcanza los alvéolos. En los huéspedes inmunocompetentes es controlado por macrófagos y linfocitos y se forma un granuloma en el que las bacterias están vivas. Es la *TB latente*, asintomática.

Si la infección no es controlada resulta en la *TB activa* que tiene distintas formas de presentación.

El 85 % de los casos corresponden a la *TB pulmonar*. Tiene comienzo insidioso y cursa con tos y expectoración por > 15 días, con/sin hemoptisis, acompañada de síntomas generales (pérdida de peso, febrícula/ fiebre vespertina, sudoración nocturna e hiporexia). La *TB extrapulmonar* presenta fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna y síntomas específicos relacionados a la localización de la infección. Puede involucrar a cualquier órgano, aunque son más comunes las formas ganglionares (adenomegalias grandes, asimétricas y en ocasiones dolorosas), pleurales (derrame pleural con exudado a predominio linfocitario), meníngeas (cefalea persistente, síndrome meníngeo/encefálico), pericárdica (derrame pericárdico con exudado linfocítico) y otras (osteoarticular, abdominal, genitourinaria).<sup>(199)</sup>

## Diagnóstico

Se utilizan los métodos directos.

La baciloscopía (estudio bacterioscópico directo) en muestras de esputo (deben ser obtenidas dos en días sucesivos o alternos), LCR y otras con la tinción de Ziehl-Neelsen identifica la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Es una técnica simple, de bajo costo y rápida. Los resultados están en el día. La sensibilidad en la TB pulmonar alcanza el 80 %.

Las NAAT q-PCR como Xpert® MTB/RIF utilizada en las muestras citadas detecta simultáneamente *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina (R). Tiene una sensibilidad del 88 % (subóptima en las muestras con baciloscopía negativa y en las personas viviendo con VIH) y una especificidad del 99 %. Los resultados están disponibles en 2 horas. Es el más ampliamente utilizado.

Otros métodos son las sondas de línea (LPAs) como GenoType® MTBDRplus v1 and v2, Genoscholar™ NTM+MDRTB II and GenoType® MTBDRsl; LAMP (TB LAMP) y detección de antígenos por flujo lateral (Alere Determine™ TB LAM Ag).<sup>(200)</sup>

El cultivo en medio especiales (líquidos [Middlebrook 7H9] o sólidos [Lowenstein-Jensen]) está disponible en los laboratorios de referencia y los resultados se obtienen en 2-8 semanas.

El estudio de sensibilidad a los tuberculostáticos, por lo menos a R e isoniacida (H), debería realizarse en toda paciente con aislamiento del microorganismo.

La intradermorreacción a la tuberculina (Prueba de Mantoux) con derivado proteico purificado (PPD) tiene valor con una lectura de la pápula

> 10 mm en las personas inmunocompetentes y > 5 mm en las inmunocomprometidas.

En la radiografía de tórax anteroposterior pueden observarse: infiltrado en lóbulo superior, cavitación, consolidación, infiltrados bilaterales, derrame pleural.

De rutina deben solicitarse los análisis del laboratorio clínico: hemograma, pruebas funcionales hepáticas, glucemia, uremia, creatininemia, velocidad de eritrosedimentación/proteína C reactiva cuantitativa así como también las determinaciones serológicas para VIH (ELISA), enfermedad de Chagas (HAI/ELISA/IFI), sífilis (VDRL cuantitativa), hepatitis B (HBsAg) y hepatitis C (IgG HCV).

Otros estudios se requieren según forma clínica de presentación.

*TB bacteriológicamente confirmado:* presenta una muestra biológica positiva por baciloscopía, cultivo o RIDT (como el Xpert MTB/RIF).

*TB clínicamente diagnosticado:* no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico sobre la base de radiografía patológica/histología sugestiva/casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.<sup>(199)</sup>

### **Tratamiento**

Se realiza con: H 5 mg/kg/ día, dosis máxima 300 mg; se presenta en comprimidos de 100 y 300 mg + R 10 mg/kg, dosis máxima 600 mg; cápsulas de 300 mg + pirazinamida (Z) 25-30 mg/kg/día, dosis máxima 2.000 mg; comprimidos de 250 y 500 mg + etambutol (E) 15-20 mg/kg/día, dosis máxima 1.600 mg; comprimidos 400 mg durante 2 meses (fase intensiva). Continúa con H y R durante 4 meses (segunda fase o de consolidación) en la TB pulmonar mientras que en otras localizaciones es más prolongado.<sup>(199)</sup>



Están disponibles las asociaciones de drogas: asociación doble (HR), H 150 mg y R 300 mg; asociación triple (HRZ), H75 mg, R 150 mg y Z 400 mg; y, asociación cuádruple (HRZE): contiene H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg y E 275 mg 199.

Las drogas de segunda línea se reservan para situaciones especiales de intolerancia, reacciones adversas a fármacos de primera línea o esquemas para

*TB resistente*: fluoroquinolonas (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin), aminoglucósidos (amikacin, kanamicin, estreptomycin), antibióticos polipeptídicos cíclicos (capreomicin,) y otras drogas de administración oral (etionamida, protionamida, cicloserina, ácido paraamino-salicílico [PAS], terizidona, linezolid, clofazimina, bedaquilina y delamanid) 199.

### **Manejo de los contactos**

Debe realizarse el control de foco en los convivientes y contactos: evaluación clínica, radiografía de tórax y PPD. El manejo será según resultados.

La quimioprolifaxis con H está indicada en todos los < 5 años y en el grupo de edad 5-19 años con PPD positiva durante 6 meses. La dosis es de 10 mg/kg/día en los > 2 años (máximo 300 mg) y de 15 mg/kg/día en los < 2 años. <sup>(199)</sup>

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

La TMH se produce por vía transplacentaria o hematogena. *M. tuberculosis* alcanza el fruto a través de la vena umbilical y se produce el desarrollo del complejo primario en el hígado con la diseminación hemática secundaria.

También puede infectarse por las vías transamnióticas (deglución de líquido amniótico infectado en el útero o durante el trabajo de parto) o por la ingestión de secreciones en el canal del parto.

La infección puede resultar en prematuridad, bajo peso al nacer, mortinato/muerte perinatal, recién nacido infectado. (201, 202)

El niño puede presentar manifestaciones clínicas en el período perinatal o después de un período de incubación de 2-3 semanas.

Los síntomas más frecuentes son: distrés, fiebre, hepato/esplenomegalia, tos, distensión abdominal, alteración del sensorio (letargia/irritabilidad), rechazo del alimento, convulsiones y adenomegalias. La frecuencia porcentual difiere según las series. (203-205)

Las manifestaciones clínicas varían probablemente según la dosis inóculo y el tamaño y la localización de las lesiones caseosas. (203)

Se destaca la importancia de las manifestaciones no específicas como la dificultad respiratoria, la fiebre, la hepato y/o esplenomegalia, el rechazo del alimento, la alteración del estado de conciencia (letargia y / o irritabilidad) y las adenomegalias. (204-207)

La afectación es pulmonar, hepática, ganglionar, neurológica (meningoencefalitis), esplénica, renal, adrenal, tímica, orofaríngea. (206, 208)

Estos hallazgos estarían relacionados con el diagnóstico más temprano de la enfermedad por cuanto la falta de crecimiento, la ictericia y los cambios en el estado de conciencia corresponderían a los estadios finales.

La evolución es rápida y progresiva. (206)

La letalidad de la TB congénita es muy alta (> 30 %) debido al diagnóstico y tratamiento tardío. La mayoría de los recién nacidos han muerto sin tratamiento específico o a <5 días de su inicio. (205, 209)

El recién nacido también puede infectarse en el período perinatal por vía respiratoria a partir de la madre/otro familiar/personal de salud o por la leche materna/de vaca.

### **Diagnóstico**

Investigación rutinaria de bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivo para *Mycobacterium spp.* en material obtenido por lavado gástrico seriado, de biopsia ganglionar/hepática, médula ósea, aspirado bronquial/endotraqueal/nasofaríngeo, LCR, orina, sangre o por NAAT, PCR, Xpert® MTB/RIF (q-PCR) u otra técnica.<sup>(200)</sup>

Los criterios para el diagnóstico (Beitzke,1935) se basaron en los hallazgos de autopsias: a) demostrar probadamente el hallazgo de *M. tuberculosis*; b) presencia del complejo primario en el hígado neonatal; c) o en ausencia del complejo primario en hígado, lesiones tuberculosas demostrables en los primeros días de vida; d) si no se cumplen 2 y 3, excluir contagio extrauterino.

Éstos actualmente tienen dificultades para su aplicación debido a que la alta tasa de sobrevida no permite la identificación del complejo primario en hígado y la separación madre-hijo es infrecuente por el reconocimiento tardío de la enfermedad.<sup>(205, 209)</sup> La modificación de estos criterios con la inclusión de: lesiones durante la primera semana de vida, demostración de granulomas hepáticos y no necesariamente el complejo primario, confirmación de TB en el tracto genital materno y la exclusión de exposición postnatal por el estudio de foco han sido propuestos.<sup>(195)</sup>

Otros estudios son los de rutina del laboratorio clínico (hemograma, reactantes de fase aguda, glucemia, pruebas funcionales hepáticas y renales, nomioionograma) e imágenes (telerradiografía de tórax, ultrasonografía abdominal y cerebral).

Las alteraciones más frecuentes en la radiografía de tórax son: neumonía, imágenes algodonosas/nodulares en ambos campos, patrón miliar, enfisema, derrame pleural.<sup>(206, 210)</sup>

Hay retardo en el diagnóstico porque los formulados inicialmente son neumonía, sepsis/hepatitis del recién nacido según el predominio de síntomas/signos.<sup>(206, 211, 212)</sup>

### **Tratamiento**

Se recomienda el tratamiento inicial (primeros dos meses) con cuatro drogas H (10-15 mg/kg/día), Z (20-40 mg/kg/día), R (10-20 mg/kg/día) y E (15-25 mg/kg/día), para continuar con el de mantenimiento durante 4 meses con isoniacida y rifampicina.<sup>(199)</sup>

Los recién nacidos tratados con isoniacida y con lactancia, deben recibir piridoxina 1 mg/kg/día.<sup>(213)</sup>

Además es imprescindible el tratamiento sintomático y de sostén con las intervenciones necesarias para la calidad de las funciones vitales: aporte hidroelectrolítico según balance, dieta hipercalórica, oxigenoterapia suplementaria (eventual asistencia respiratoria mecánica), etc.

Los recién nacidos con TB perinatal podrían requerir aislamiento, debido al elevado inóculo en secreción respiratoria, para prevenir la transmisión.<sup>(207)</sup>

### **Prevención**

El diagnóstico y tratamiento oportunos son los pilares básicos para el control de la transmisión así como el control de foco.

La profilaxis activa con la vacuna preparada con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) a los recién nacidos antes del egreso de la maternidad o

hasta el 7º día de vida, previene las formas graves (meningoencefalitis, diseminación hematológica) con una eficacia del 70 %.

## Infecciones micóticas

### Infección por *Candida spp.*

#### Epidemiología

Las infecciones producidas por *Candida spp.* tienen distribución universal; son alrededor de 20 las que producen infección/enfermedad.

*Candida spp.* se encuentran en el tracto digestivo y genitourinario como flora saprófita en el 30-60 % de las personas.

La especie *C. albicans* es el microorganismo con mayor frecuencia de TMH.

Tiene el potencial de causar enfermedad grave (invasora) en los recién nacidos prematuros y otros huéspedes inmunocomprometidos. <sup>(214, 215)</sup>

Se notifican anualmente alrededor de 750.000 casos de candidiasis y candidemia neonatal. <sup>(214)</sup>

Los factores de riesgo son: a) edad recién nacidos y lactantes porque la microflora y la inmunidad local que limitan su crecimiento están insuficientemente desarrollados; b) discontinuidad de las barreras naturales (piel, mucosa); c) antibióticoterapia de amplio espectro; d) desnutrición, diabetes, neoplasia, tratamiento con drogas que alteren la inmunidad celular (corticoides, anticuerpos monoclonales); e) nutrición parenteral; f) cirugía abdominal; g) ventilación mecánica; h) colonización en más de una localización. <sup>(214, 215)</sup>

## **Clínica**

Las formas de presentación varían según el estado inmune y la presencia de alguno de los factores de riesgo citados a lo que se agregan embarazo y uso de anticonceptivos orales.

Las superficiales cursan como: intertrigo (axilar, inguinal, perineal, interglúteo, interdigital), vulvovaginitis, paroniquia y onicomicosis, orofaríngea, esofágica, gastrointestinal (estómago, intestino), cutánea y mucocutánea crónica (en personas con déficit de la inmunidad celular, granulomas). Las dos primeras son las que se observan con mayor frecuencia. <sup>(214, 215)</sup>

La candidiasis invasiva es grave y con letalidad > 10 %. Se manifiesta como candidemia o sepsis por *Candida spp.*, candidiasis diseminada aguda con localización endovascular, cardíaca, pulmonar, peritoneal, SNC, tracto genitourinario, osteoarticular (artritis, osteomielitis, costocondritis), miositis, ocular. <sup>(214, 215)</sup>

La candidiasis diseminada crónica cursa con compromiso hepato-esplénico y se presenta en las personas que reciben tratamiento para inducir neutropenia y con leucemia. <sup>(215)</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico es clínico-epidemiológico en las formas superficiales.

La endoscopía es de utilidad para el diagnóstico de la localización esofágica mientras que es bajo el rendimiento del fondo de ojo para la candidiasis retiniana.

En las formas graves el estándar de oro es la identificación por cultivo y aislamiento en muestras de sangre y otros líquidos normalmente estériles.

También la detección por NAAT, sondas de ácidos nucleicos peptídicos para hibridación *in situ* con fluorescencia (PNA-FISH), PCR múltiple (para identificar distintas especies), espectro fotometría de masa con láser (MALDI-TOF).<sup>(214-216)</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento tópico con nistatina o parches de miconazol está indicado en las formas superficiales. Son alternativas clotrimazole (comprimidos solubles 10 mg, 5 veces/día) o nistatina en comprimidos 200.000 U (2 veces/día).<sup>(216)</sup>

La esofagitis puede tratarse con fluconazol oral.

Las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) por vía EV son de primera elección para el tratamiento de las formas graves. Son alternativas: anfotericina B/anfotericina B liposomal, fluconazol, voriconazol.<sup>(214-216)</sup>

### **Quimioprofilaxis**

Está indicada en las personas receptoras de trasplantes de órganos sólidos, pacientes críticos en Unidades de Cuidados Intensivos, y las que reciben quimioterapia asociada a neutropenia.<sup>(215)</sup>

### **Afectación del producto de la concepción**

#### **Clínica**

La transmisión se produce por vías transamniótica ascendente/connatal y en el período neonatal a punto de partida de lesiones en la piel o por procedimientos invasivos.

La candidiasis oral o muguet y la dermatitis del pañal son las formas más frecuentes de presentación.

En la candidiasis oral se observan lesiones pseudomembranosas blancas, friables en las mucosas lingual, gingival, paladar blando y duro que están eritematosas.

La dermatitis del pañal cursa con eritema, lesiones erosivas confluentes en la zona perineal y a veces lesiones pustulosas. La colonización en heces alcanza el 90 %.

La localización orofaríngea presenta dermatitis del pañal entre el 30-50 % de los casos.

Las formas graves de presentación de la candidiasis neonatal son un problema complejo en los establecimientos de alta complejidad con Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatología. Los cuadros clínicos son: candidiasis cutánea congénita, sepsis (candidemia), infección urinaria (compromiso renal hasta 40 %), meningoencefalitis (localización metastática de la candidemia en el 15 %), endoftalmitis y retinopatía del prematuro.<sup>(214, 217, 218)</sup>

### **Diagnóstico**

Los referidos precedentemente para el diagnóstico etiológico.

### **Tratamiento**

Para la candidiasis oral/del pañal se utilizan nistatina o miconazol tópico. Si se utiliza el tratamiento oral, las dosis de nistatina son para el prematuro, 100.000 UI (1 mL) y el recién nacido de término 200.000 UI (2 mL) cada 6 horas.<sup>(216)</sup>

En la enfermedad invasiva, los antifúngicos que tienen indicación fueron citados en el tratamiento en la mujer.



## **Prevención**

### **Medidas generales**

Son las de higiene. Se recomiendan el uso prudente de antibioticoterapia de amplio espectro, la indicación precisa de tratamiento con corticoides, el cuidado estricto de los catéteres endovasculares a permanencia.<sup>(215, 216)</sup>

### **Quimioprofilaxis**

Para la prevención de la enfermedad invasiva en recién nacidos de muy bajo peso se utiliza nistatina 100.000 UI cada 8 horas por sonda oro/nasogástrica.<sup>(216)</sup>

## **Consideraciones finales**

Las infecciones de TMH tienen impacto por la carga de enfermedad en los padres/cuidadores, la familia, la sociedad, el sistema de salud y la economía.

Algunas enfermedades adquiridas in útero requieren asistencia integral e integrada por profesionales de distintas especialidades durante su vida a lo que se agrega la necesidad de brindar soporte a la familia.

Los costos son muy elevados.

*Recomendaciones:*

Se requieren en

- La población: priorizar la educación y la educación para la salud, mejorar las condiciones de vida (vivienda digna, provisión de agua segura y eliminación sanitaria de excretas), alimentación

adecuada, cumplimiento del Calendario Nacional de Vacunación y controles periódicos de la salud y del embarazo.

- El equipo de salud, muy especialmente en el primer nivel de atención, mejorar la calidad de la prestación a través de dedicar el tiempo necesario a la consulta, la cuidadosa anamnesis epidemiológica (antecedentes vacunales y enfermedades padecidas/situación en convivientes y contactos) y clínica (examen físico completo), prescripción oportuna de los métodos auxiliares del diagnóstico (laboratorio clínico y especializado, imágenes), uso prudente de los antibióticos y seguimiento.

En la internación, el manejo adecuado del parto, elevado nivel de sospecha según características de la gestación y condición clínica del recién nacido para la formulación del diagnóstico presuntivo y el tratamiento oportuno evitando demoras que resultarán en una evolución desfavorable.

Por lo tanto, es imprescindible el compromiso de la comunidad toda.

## Bibliografía

- (1) MOSCATELLI G, BERRENSTEIN A, TARLOVSKY A, ET AL. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(5):644-648. <doi:10.1590/02760150107>
- (2) DUFFY T, CURA CI, RAMÍREZ JC, ET AL. Analytical performance of a multiplex real-time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2000. <doi:10.1371/journal.pntd.0002000>

- (3) SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD DE LA NACIÓN (Argentina). Enfermedad de Chagas. Atención del paciente infectado por *Trypanosoma cruzi*. Guía para el Equipo de Salud, No 7. 3ª edición, 2018. <<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>>
- (4) FABBRO DL, DANESI E, OLIVERA V, ET AL. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3312. <doi: 10.1371/journal.pntd.0003312>
- (5) DANESI E, CODENÓ OLENKA M, SOSA ESTANI S. Transmisión congénita de *T. cruzi* en Argentina 2002-2014. *Medicina*. 2019;79(2):81-89.
- (6) DIAS N, DE CARVALHO B, NITZ N, ET AL. Congenital Chagas disease: alert of research negligence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52:e20180069.
- (7) BUEKENS P, CAFFERATA ML, ALGER J, ET AL. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina, Honduras, and Mexico: A prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):478-485. <doi:10.4269/ajtmh.17-0516>
- (8) DANESI E, CODENÓ OLENKA M, SOSA ESTANI S. Transmisión congénita de *T. cruzi* en Argentina 2002-2014. *Medicina*. 2019;79(2):81-89.
- (9) RENDELL VR, HILLMAN RH, VALENCIA E, ET AL. *Trypanosoma cruzi*-infected pregnant women without vector exposure have higher parasitemia levels: Implications for congenital transmission risk. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119527. <doi:10.1371/journal.pone.0119527>
- (10) KLEIN MD, PROAÑO A, NOAZIN S, ET AL. Risks factors for vertical transmisión of Chagas disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:357-373. <doi:10.1016/j.ijid.2021.02.074>
- (11) HERRERA C, TRUYENS C, DUMONTEIL E, ET AL. Phylogenetic analysis of *Trypanosoma cruzi* from pregnant women and newborns from Argentina, Honduras, and Mexico suggests an association of parasite haplotypes with congenital transmission of the parasite. *J Mol Diagn*. 2019;21(8):1095-1105. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.07.004
- (12) JORG ME. Transmisión del *Trypanosoma cruzi* mediante la leche de madre. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992; 25:83.
- (13) BITTENCOURT AL. Transmissão vertical da doença de Chagas. En Brenner Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000:16-20.

- (14) HOFF R, MOTT KE, MILANESI ML, ET AL. Congenital Chagas' disease in an urban population: investigation of infected twins. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1978;72:47-50.
- (15) MORETTI E, BASSO B, CASTRO I, ET AL. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(1):53-5.
- (16) SÁNCHEZ NEGRETTE O, MORA MC, BASOMBRÍO MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics.* 2005;115(6):e668-e672.
- (17) MEDINA-LOPES MD, MACEDO V. Incidencia elevada de transmissao materno-infantil da doenca de Chagas entre irmaos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991; 24(Suppl 1):48-49.
- (18) TORRICO F, ALONSO-VEGA C, SUÁREZ E, ET AL. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and noninfected newborn in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70:201-209.
- (19) FREILIJ H, ALTCHER J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:551-555.
- (20) RUSSOMANDO G, DE TOMASSONE MM, DE GUILLEN I, ET AL. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59:487-491.
- (21) BUA J, VOLTA BJ, PERRONE AE, ET AL. How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1)e2476. <doi: 10.1371/journal.pntd.0002476>
- (22) VELAZQUEZ EB, RIVERO R, DE RISSIO AM, ET AL. Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Acta Tropica.* 2014;137:195-200. <doi:10.1016/j.actatropica.2014.05.016>
- (23) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Enfermedad de Chagas (agudo y congénito). En Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:163-166
- (24) DUBEY JP. Toxoplasmosis of animals and humans, Second Edition. 2010. CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 313.
- (25) BERNSTEIN M, PARDINI L, MORÉ G, UNZAGA JM, ET AL. Population structure of *Toxoplasma gondii* in Argentina. *Infect Gen Evol.* 2018;65:72-79. <<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.07.018>>

- (26) KAUFER F, CARRAL L, MESSINA M, ET AL. Prevalencia de anticuerpos anti-Toxoplasma gondii en hemodonantes en la Ciudad de Buenos Aires, desde 1967 a 2017. *Medicina*. 2017;77:475-480.
- (27) RIVERA ME, LAVAYÉN SN, SÁNCHEZ P, ET AL. Toxoplasma gondii seropositivity associated to peri-urban living places in pregnant women in a rural area of Buenos Aires province, Argentina. *Parasite Epidemiol Control*. 2019;7:e00121. <doi:10.1016/j.parepi.2019.e00121>
- (28) DURLACH R, FREULER C, MESSINA M, ET AL. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita 2020. *Medicina*. 2021;81(2):257-268.
- (29) CECCHINI E, NISHIMURA MF, D'AGOSTINO L, GONZÁLEZ AYALA SE. Toxoplasmosis adquirida en el huésped inmunocompetente. En Cecchini E, González Ayala SE *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 73. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:514-518.
- (30) BOYER MK, NADIPURAN SM. Toxoplasmosis. En Cherry JD, Steinbach WJ, Harrison GJ, et al. *Feigin's and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th edition, Philadelphia, Section 22, Chapter 224, 2019:2208-2223.e5
- (31) DUNAY IR, GAJUREL K, DHAKAL R, ET AL. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e0057.17. <doi: 10.1129/CMR, 0057.17>
- (32) REMINGTON JS, MCLEOD R, WILSON CB, DESMONTS G. Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th edition, Philadelphia, Chapter 31, 2011:918-1041.
- (33) MALDONADO YA, READ JS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
- (34) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Toxoplasma gondii infections (Toxoplasmosis). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:767-775
- (35) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Alerta Epidemiológica. Confirmación de caso de rubéola en la ciudad de Buenos Aires. 7 junio 2019. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/7-6-2019-alerta\_epidemiologica\_rubeola\_en\_caba.pdf>
- (36) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Rubella. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:648-655.

- (37) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Rubéola. En Cecchini E, González Ayala SE *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 56. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:391-396.
- (38) MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Recomendaciones para estudios de laboratorio de casos de enfermedad febril exantemática (casos sospechosos de sarampión o rubéola). Optimización de la vigilancia. 2018. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-estudiosde-laboratorio-de-casos-enfermedad-febril-exantematica-casos>>
- (39) MENDELSON E, ABOUDY Y, SMETANA Z, ET AL. Laboratory assessment for congenital viral infections: rubella, citomegalovirus (CMV), varicella-zoster (VZV), herpes simplex virus HSV), parvovirus, and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol.* 2006;21 (4):350-382. <<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.02.001>>
- (40) EDLICH RF, WINTER KL, LONG WB, GUBLER KD. Rubella and congenital rubella (German measles). *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15 (3):319-328. <<https://doi.org/10.1615/jlongtermeffmedimplants.v15.i3.80>>
- (41) MACKEY DA. 2005 Gregg Lecture: Congenital cataract--from rubella to genetics. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006; 34(3):199-207. <<https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01194.x>>
- (42) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Enfermedad de Chagas (agudo y congénito). En Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:102-104.
- (43) COORAY S, WARRENER L, JIN L. Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella. *J Clin Virol.* 2006; 35(1):73-80. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.020>>
- (44) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Infecciones por el virus Varicela-zóster. En Cecchini E, González Ayala SE. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 56. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:415-426.
- (45) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Lineamientos Técnicos: Introducción de la segunda dosis de la vacuna contra la varicela. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-lasegunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>>
- (46) TAN MP, KOREN G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):410-420. <<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.011>>

- (47) HAAKE DA, ZAKOWSKI PC, HAAKE DL, ET AL. Early treatment for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: Retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12:788-798. <<https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.788>>
- (48) SHRIM A, KOREN G, YUDIN MH, FARINE D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):e652-e657. <[doi:10.1016/j.jogc.2018.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.034)>
- (49) MIRLESSE V, DUGUY N, CYNBER E, ET AL. Alphafoetoprotein and acetylcholinesterase in amniotic fluid as a factor suggesting fetal skin and nerve lesions in a case of congenital varicella syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):498-500. <<https://doi.org/10.1002/pd.878>>
- (50) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Varicella-Zoster virus infection. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:831-843.
- (51) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Otras infecciones virales pre y perinatales. En Cecchini E, González Ayala SE. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 82. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:562-581.
- (52) BITT W. Cytomegalovirus. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Cytomegalovirus. Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 24, 2016:918-1041.
- (53) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Cytomegalovirus infection. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:294-300.
- (54) ALARCON A, MARTINEZ-BIARGE M, CABANAS F, ET AL. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2013;163(3): 828-834. <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.014>>
- (55) BLAZQUEZ-GAMERO D, GALINDO IZQUIERDO A, DEL ROSAL T, ET AL. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. <[doi:10.1080/14767058.2017.1387890](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890)>
- (56) HAMILTON ST, VAN ZUYLEN W, SHAND A, ET AL. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24(6):420-433. <<https://doi.org/10.1002/rmv.1814>>
- (57) LERUEZ-VILLE M, GHOUT I, BUSSIERES L, ET AL. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase



- II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):462.e1-462.e10. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.003>>
- (58) HADAR E, DORFMAN E, BARDIN R, ET AL. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):31. <<https://doi.org/10.1186/s12879-016-2161-3>>
- (59) YINON Y, YAGEL S, TEPPERBERG-DIKAWA M, ET AL. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *BJOG.* 2006;113(3):295-300. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00854.x>>
- (60) NAING ZW, SCOTT GM, SHAND A, ET AL. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):9-18. <<https://doi.org/10.1111/ajo.12408>>
- (61) BARTLETT AW, MCMULLAN B, RAWLINSON WD, ET AL. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017;27(5):e1938. <<https://doi.org/10.1002/rmv.1938>>
- (62) GODERIS J, DE LEENHEER E, SMETS K ET AL. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-982. <<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>>
- (63) RAWLINSON WD, PALASANTHIRAN P, HALL B, ET AL. Neonates with congenital Cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol.* 2018;102:110-115. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.006>>
- (64) LANZIERI TM, LEUNG J, CAVINESS AC, ET AL. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017;37(7):875-880. <<https://doi.org/10.1038/jp.2017.41>>
- (65) LIM Y, LYALL H. Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74:S89-S94. <[https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(17\)30197-4](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(17)30197-4)>
- (66) LANARI M, LAZZAROTTO T, VENTURI V, ET AL. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics.* 2006;117(1):e76-e83. <<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0629>>
- (67) SCANGA L, CHAING S, POWELL C, ET AL. Diagnosis of human congenital cytomegalovirus infection by amplification of viral DNA from dried blood spots on perinatal cards. *J Mol Diagn.* 2006;8(2):240-245. <<https://doi.org/10.2353/jmoldx.2006.050075>>



- (68) BARBI M, BINDA S, CAROPPO S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol.* 2006; 16(6):385-392. <<https://doi.org/10.1002/rmv.517>>
- (69) YAMAGISHI Y, MIYAGAWA H, WADA K, ET AL. CMV DNA detection in dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection in Japan. *J Med Virol.* 2006; 78(7):923-925. <<https://doi.org/10.1002/jmv.20642>>
- (70) ADLER SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(12):1105-1106. <<https://doi.org/10.1097/00006454-200512000-00016>>
- (71) GANTT S, DIONNE F, KOZAK FK, ET AL. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2017;170(12):1173-1180. <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2016>>
- (72) ZHENG QY, HUYNH KT, VAN ZUYLEN WJ, ET AL. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Rev Med Virol.* 2019;29(1):e2011. <<https://doi.org/10.1002/rmv.2011>>
- (73) RAWLINSON WD, BOPANA SB, FOWLER KB, ET AL. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2016;17(6):e177-e188. <[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30143-3)>
- (74) MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Ley Nacional 25.415/2001, Programa Nacional de Detección temprana y atención de la hipoacusia. <<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/65000-69999/66860/norma.htm>>
- (75) NAESSENS A, CASTEELS A, DECATTE L, FOULON W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2005; 146(2):194-197. <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.09.025>>
- (76) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Parvovirus B19 (Erythema infectiosum, fifth disease). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:562-566.
- (77) ADLER SP, KOCH WC. Human Parvovirus. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Cytomegalovirus. Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 28, 2016:866-893.
- (78) CRANE J, MUNDLE W, BOUCOIRAN I, ET AL. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can.* 2014;36(12):1107-1116. <[https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30390-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30390-X)>
- (79) BOURADDANE M, WARDA K, ZOUHAIR S. Pregnant Women: A Bibliographic Review. *Open J Obstet Gynecol.* 2021;11(11):1543-1564. <[doi:10.4236/ojog.2021.1111145](https://doi.org/10.4236/ojog.2021.1111145)>

- (80) CHOW SS, CRAIG ME, JACQUES CF, ET AL. Correlates of placental infection with cytomegalovirus, parvovirus B19 or human herpes virus 7. *J Med Virol.* 2006;78(6):747-756. <<https://doi.org/10.1002/jmv.20618>>
- (81) CANDOTTI D, DANSO K, PARSYAN A, ET AL. Maternal-fetal transmission of human parvovirus B19 genotype 3. *J Infect Dis.* 2006;194(5):608-611. <<https://doi.org/10.1086/506450>>
- (82) GERSHON A, MARIN M, SEWARD JF. Varicella, measles, and mumps. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 23, 2016:675-723.
- (83) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Measles. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:503-519.
- (84) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Sarampión. En *Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica*. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:105-107.
- (85) RAGUSA R, PLATANIA A, CUCCIA M, ET AL. Measles and Pregnancy: Immunity and immunization-what can be learned from observing complications during an epidemic year. *J Pregnancy.* 2020;2020:6532868. <[doi:10.1155/2020/6532868](https://doi.org/10.1155/2020/6532868)>
- (86) WADUGE R, MALAVIGE GN, PRADEEPAN M, ET AL. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol.* 2006;37(1):27-33. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.06.002>>
- (87) BASURKO C, CARLES G, YOUSSEF M, GUINDI WE. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):29-32. <<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.028>>
- (88) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Dengue. En *Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica*. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:153-159
- (89) MULIK V, DAD R, BUHMAID S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 2021;265:205-210. <[doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.035](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.035)>
- (90) POULIOT SH, XIONG X, HARVILLE E, ET AL. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey.* 2010;65(2):107-118. <<https://doi.org/10.1097/ogx.0b013e3181cb8fbc>>

- (91) PAIXAO E, CAMPBELL OM, COSTA CNM, ET AL. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ Open*. 2019;9:e023529. <[doi:10.1136/bmjopen-2018-023529](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023529)>
- (92) CARROLL ID, TOOVEY S, VAN GOMPEL A. Dengue fever and pregnancy - a review and comment. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(3):183-188. <<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2006.11.002>>
- (93) PHONGSAMART W, YOKSAN S, VANAPRAPA N, CHOKEPHAIBULKIT K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Ped Infect Dis J*. 2008;27(6):500-504. <<https://doi.org/10.1097/inf.0b013e318167917a>>
- (94) CARLES G, PEIFFER H, TALARMIN A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*. 1999;28(3):637-640. <<https://doi.org/10.1086/515144>>
- (95) TAN PC, RAJASINGAM G, DEVI S, OMAR SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;111(5):1111-1117. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31816a49fc>>
- (96) VOUGA M, CHIU YC, POMAR L, ET AL. Dengue, Zika and Chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019;28(8):taz077. <[doi:10.1093/jtm/taz077](https://doi.org/10.1093/jtm/taz077)>
- (97) KLIKS SC, NIMMANITYA S, NISALAK A, BURKE DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38(2):411-419. <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.38.411>>
- (98) BUNYAVEJCHEVIN S, TANAWATTANACHAROEN S, TAECHAKRAICHANA N, ET AL. Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum and postpartum management. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(5):445-448. <<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1997.tb00871.x>>
- (99) THAITHUMYANON P, THISYAKORN U, DEEROJNAWONG J, INNIS BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):248-249. <<https://doi.org/10.1093/clinids/18.2.248>>
- (100) HUNG LP, NGHI TD, ANH NH, ET AL. Case Report: Postpartum hemorrhage associated with Dengue with warning signs in a term pregnancy and delivery. *F1000 Res*. 2015;4:1483. <[doi: 10.12688/f1000research.7589.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.7589.1)>
- (101) FERNANDEZ R, RODRIGUEZ T, BORBONET F, ET AL. Study of the relationship dengue pregnancy in a group of Cuban-mothers. *Rev Cubana Med Trop*. 1994;46(2):76-78.

- (102) PERRET C, CHANTHAVANICH P, PENGSAK K, ET AL. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. *J Infect*. 2005;51(4):287-293. <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.003>>
- (103) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Dengue. Diagnóstico de dengue. Guía para el equipo de salud. 2a edición, 2015. <<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/000000062cnt-guiadengue-2016.pdf>>
- (104) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue vaccine. WHO position paper- September 2018. *WER Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(36):457-476. <<https://www.who.int/publications/i/item/WER9335-457-476>>
- (105) RABAAN AA, BAZZI AM, AL-AHMED SH, ET AL. Overview of Zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *J Infect Public Health*. 2017;10(2):141-149. <[doi:10.1016/j.jiph.2016.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.05.007)>
- (106) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Alerta epidemiológica Infección por virus Zika, 07 mayo 2015. <[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50675/EpiUpdate7May2015\\_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50675/EpiUpdate7May2015_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y)>
- (107) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Guía para la vigilancia integrada de la infección por virus Zika y recomendaciones para el equipo de salud. 2016. <<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000933cnt-2017-01-25-zika-guia-para-equipos-de-salud.pdf>>
- (108) TROUMANI Y, TOUHAMI S, JACKSON TL, ET AL. Association of anterior uveitis with acute Zika virus infection in adults. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):95-102. <[doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5131](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5131)>
- (109) TAN JYL, BALNE PK, LEO YS, ET AL. Persistence of Zika virus in conjunctival fluid of convalescence patients. *Sci Rep*. 2017;7:11194. <[doi:10.1038/s41598-017-09479-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09479-5)>
- (110) EPPES C, RAC M, DUNN J, ET AL. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):209-225. <[doi:10.1016/j.ajog.2017.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.020)>
- (111) TORJESEN I. Zika virus outbreaks prompt warnings to pregnant women. *BMJ*. 2016;352:i500. <[doi:10.1136/bmj.i500](https://doi.org/10.1136/bmj.i500)>
- (112) KLASE ZA, KHAKHINA S, SCHNEIDER ADB, ET AL. Zika Fetal Neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004877. <[doi:10.1371/journal.pntd.0004877](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004877)>

- (113) MARRS C, OLSON G, SAADE G, ET AL. Zika Virus and Pregnancy: A review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol.* 2016;33(7):625-39. <doi:10.1055/s-0036-1580089>
- (114) TELLECHEA AL, LUPPO V, MORALES MA, ET AL. Surveillance of microcephaly and selected brain abnormalities in Argentina: relationship with Zika virus and other congenital infections. *Birth Defects Res.* 2018;110(12):1016-1026. <doi:10.1002/bdr2.1347>
- (115) SOARES F, ABRANCHES AD, VILLELA L, ET AL. Zika virus infection in pregnancy and infant growth, body composition in the first three months of life: a cohort study. *Sci Rep.* 2019;9:19198. <doi:10.1038/s41598-019-55598-6>
- (116) LBOV J, ARIAS JF, BALMASEDA A, ET AL. International prospective observational cohort study of Zika in infants and pregnancy (ZIP study): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:282. <doi:10.1186/s12884-019-2430-4>
- (117) TELLECHEA AL, BIDONDO MP, LUPPO V, ET AL. Zika virus embryopathy in Argentina: clinical characteristics in newborns. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2020;77(2):100-105. <doi:10.31053/1853.0605.v77.n2.26754>
- (118) MELO MARTINS M, LEDO ALVES DA CUNHA AJ, RODRIGUES ROBAINA J, ET AL. Fetal, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246643. <doi:10.1371/journal.pone.0246643>
- (119) WHEELER AC. Development of infants with congenital Zika syndrome: What do we know and what can we expect? *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 2):S154-S160. <doi:10.1542/peds.2017-2038D>
- (120) PELOGGIA A, ALÍ M, NANDA K, BAHAMONDES L. Zika virus exposure in pregnancy and its association with newborn anomalies and hearing loss. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):277-281. <doi:10.1002/ijgo.12663>
- (121) VENTURA CV, VENTURA LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):1-3. <doi:10.5935/0004-2749.20160002>
- (122) RYAN FJ, CARR JM, FURTADO JM, ET AL. Zika virus infection of human iris pigment epithelial cells. *Front Immunol.* 2021;12:644153. <doi:10.3389/fimmu.2021.644153>
- (123) MARTÍNEZ PULGARÍN DF, CÓRDOBA-ORTEGA CM, PADILLA-PANTOJA F. The eye and the Zika virus. En Rodríguez-Morales AJ. Current concepts on Zika research 2019, Chapter 5. <doi:10.5772/intechopen.89847>

- (124) OROFINO DHG, PASSOS RHL, DE OLIVEIRA RVC, ET AL. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3): e0006362. <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006362>>
- (125) PAIXAO ES, CARDIM LL, COSTA MCN, ET AL. Mortality from congenital Zika syndrome- Nationwide cohort study in Brazil. *NEJM*. 2022;38:757-767. <[doi:10.1056/NEJMoa2101195](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101195)>
- (126) OLIVEIRA JV, CARVALHO TZX, GIOVANETTI M, ET AL. Neonatal surveillance for congenital Zika infection during the 2016 microcephaly outbreak in Salvador, Brazil: Zika virus detection in asymptomatic newborns. *Int J Obstet Gynecol*. 2020;148(S2):9-14. <[doi:10.1002/ijgo.13042](https://doi.org/10.1002/ijgo.13042)>
- (127) CENTENO-TABLANTE E, MEDINA-RIVERA M, FINKELSTEIN JL, ET AL. Update on the transmission of Zika virus through breast milk and breastfeeding: A systematic review of the evidence. *Viruses*. 2021;13(1):123. <[doi:10.3390/v13010123](https://doi.org/10.3390/v13010123)>
- (128) OLIVEIRA MELO AS, MALINGER G, XIMENES R, ET AL. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6-7. <<https://doi.org/10.1002/uog.15831>>
- (129) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary. <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>>
- (130) IRVING WL, JAMES DK, STEPHENSON T, ET AL. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynecol*. 2000;107:1282-1289. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11621.x>>
- (131) GUNNES N, GJESSING HK, BAKKEN IJ, ET AL. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35:371-379. <[doi:10.1007/s10654-020-00600-z](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00600-z)>
- (132) MANTI S, LEONARDI S, REZAEI F, ET AL. Effects of vertical transmission of respiratory viruses to the offspring. *Front Immunol*. 2022;13:853009. <[doi:10.3389/fimmu.2022.853009](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.853009)>
- (133) GAITONDE DY, MOORE FC, MACKENZIE M. Diagnosis and treatment of influenza. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):751-758.
- (134) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Influenza. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:447-457.



- (135) POON LL, CHAN KH, SMITH GJ, ET AL. Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and real-time quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem.* 2009;55(8):1555-1558. <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.130229>>
- (136) CHAN KH, LAI ST, POON LL, ET AL. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009;45(3):205-207. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.034>>
- (137) Bozzo P, Djokanovic N, Koren G. H1N1 influenza in pregnancy: risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet Gynaecol.* 2009;31(12):1172-1175. <[https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34378-x](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34378-x)>
- (138) CHOW EJ, BEIGI RH, RILEY LE, UYEKI TM. Clinical effectiveness and safety of antivirals for influenza in pregnancy. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab138. <[doi:10.1093/ofid/ofab138](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab138)>
- (139) AMERICAN COLLEGE OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee opinion. Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;103(4):e109-e113.
- (140) MACDONALD NE, RILEY LE, STEINHOFF MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2Pt1):365-368.
- (141) POTTER RC, GONIK B. Prevention of influenza in mothers and infants. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(2):149-152. <<https://doi.org/10.1586/14760584.8.2.149>>
- (142) MAC DONALD NE, MAC DONALD JC AND CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES AND IMMUNIZATION COMMITTEE. The benefits of influenza vaccine in pregnancy for the fetus and the infant younger than six months of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19(9): e121–e122.
- (143) WALSH LK, DONELLE J, DODDS L, ET AL. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ.* 2019;366. <[doi:10.1136/bmj.l4151](https://doi.org/10.1136/bmj.l4151)>
- (144) BUCHY P, BADUR S, KASSIANOS G, ET AL. Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary. *Int J Infect Dis.* 2020;92:1-12. <[doi:10.1016/j.ijid.2019.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.019)>
- (145) SASO A, KAMPMANN B. Maternal immunization: nature meets nurture. *Front Microbiol.* 2020;11:1499. <[doi:10.3389/fmicb.2020.01499](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01499)>
- (146) CINICOLA B, CONTI MG, TERRIN G, ET AL. The protective role of maternal immunization in early life. *Front Pediatr.* 2021;9:638871. <[doi:10.3389/fped.2021.638871](https://doi.org/10.3389/fped.2021.638871)>
- (147) BLACK SB, SHINEFIELD HR, FRANCE EK, ET AL. Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women

and their infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(6):333-339. <<https://doi.org/10.1055/s-2004-831888>>

- (148) RASTOGI D, WANG C, MAO X, LENDOR C, ROTHMAN PB, MILLER RL. Antigen-specific immune responses to influenza vaccine in utero. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1637-1646. <<https://doi.org/10.1172/jci29466>>
- (149) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Sala de Situación COVID-19. Nuevo Coronavirus 2019. Personas gestantes y COVID-19. Información disponible al 14/03/2022, SE 10/2022 completa. <<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/02/sala-gestantes-14-03-22-se10.pdf>>
- (150) VETTER P, LAN VU D, HUILLIER AGL, ET AL. Clinical features of COVID-19. *BMJ.* 2020;369:m1470. <[doi:10.1136/bmj.m1470](https://doi.org/10.1136/bmj.m1470)>
- (151) HE X, CHENG X, FENG X, ET AL. Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021;8:561204. <[doi:10.3389/fpubh.2020.561264](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561264)>
- (152) CASCELLA M, RAJNIK M, ALEEM A, ET AL. Features, evaluation and treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet] last update February 5, 2022. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>
- (153) SCHERLINGER M, FELTEN R, GALLAIS F, ET AL. Refining “Long-COVID” by a prospective multimodal evaluation of patients with long-term symptoms attributed to SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Ther.* 2021;10:1747-1763. <[doi:10.1007/s40121-021-00484-w](https://doi.org/10.1007/s40121-021-00484-w)>
- (154) ALLOTEY J, STALLINGS E, BONET M, ET AL. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. <[doi:10.1136/bmj.m3320](https://doi.org/10.1136/bmj.m3320)>
- (155) MAHAJAN NN, POPHALKAR M, PATIL S, ET AL. Pregnancy Outcomes and Maternal Complications During the Second Wave of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in India. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):660-662. <[doi:10.1097/AOG.0000000000004529](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004529)>
- (156) CHOUDHARY MC, CARIN CR, QIU X, ET AL. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sequence characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) persistence and reinfection. *Clin Infect Dis.* 2022;74(2):237-245. <[doi:10.1093/cid/ciab380](https://doi.org/10.1093/cid/ciab380)>



- (157) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Definiciones y clasificaciones de caso Revisado al 30/12/2021. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>>
- (158) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2, mayo 2021. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebasdiagnosticas-para-sars-cov-2>>
- (159) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Integración de la vigilancia genómica de SARSCoV-2 a la vigilancia de COVID-19 a través del Sistema nacional de vigilancia de la salud. Versión 1. 04/2021. <[https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS\\_integracion-de-lavigilancia-genomica\\_de\\_SARS-CoV-2.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS_integracion-de-lavigilancia-genomica_de_SARS-CoV-2.pdf)>
- (160) INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Last updated, 3/23/2022. <<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-andmanagement/>>
- (161) VILLAR J, GUNIER RB, TIRUVENGADAM R, ET AL. Maternal and Neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(8):817-826. <[doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050)>
- (162) CHMIELEWSKA B, BARRATTI, TOWNSEND R, ET AL. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e759–e772. <[doi:10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)>
- (163) MACHLUF Y, ROSENFELD S, BEN SHLOMO I, ET AL. The misattributed and silent causes of poor COVID-19 outcomes among pregnant women. *Front Med*. 2021;8:745797. <[doi:10.3389/fmed.2021.745797](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745797)>
- (164) MEYYAZHAGAN A, PUSHPARAJ K, BALASUBRAMANIAN B, ET AL. COVID-19 in pregnant women and children: Insights on clinical manifestations, complexities, and pathogenesis. *Int J Obstet Gynecol*. 2022;156(2):216-224. <[doi:10.1002/ijog.1407](https://doi.org/10.1002/ijog.1407)>
- (165) SEALE AC, BIANCHI-JASSIR F, RUSSELL NJ, ET AL. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S200-S219. <[doi:10.1093/cid/cix664](https://doi.org/10.1093/cid/cix664)>
- (166) EDWARDS MS, BAKER CJ. Streptococcus agalactiae (Group B streptococci). En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Chapter 201, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:2505.e2-2520.e2.

- (167) HALL J, ADAMS NH, BARTLETT L, ET AL. Maternal Disease With Group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S112-S124. <doi:10.1093/cid/cix660>
- (168) GIZACHEW M, TIRUNEH M, MOGES F, ET AL. Streptococcus agalactiae maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a metaanalysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18:14. <doi:10.1186/s12941-019-0313-1>
- (169) MORGAN JA, ZAFAR N, COOPER DB. Group B Streptococcus and pregnancy. StatPearls 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482443/>
- (170) NAN C, DANGOR Z, CUTLAND CL, ET AL. Maternal group B Streptococcus-related stillbirth: a systematic review. *BJOG*. 2015;122(11):1437-1445. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13527>
- (171) SEALE AC, BLENCOWE H, BIANCHI-JASSIR F, ET AL. Stillbirth with Group B Streptococcus disease worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl\_2):S125-S132. <doi:10.1093/cid/cix585>
- (172) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Group B streptococcal infections. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:707-713.
- (173) RUSSELL NJ, SEALE AC, O'SULLIVAN C, ET AL. Risk of Early-onset neonatal Group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S152-S159. <doi:10.1093/cid/cix655>
- (174) FREUNDENJAMER M, KARAMPATAS K, LE DOARE K, ET AL. Invasive Group B Streptococcus disease with recurrence and in multiples: Towards a better understanding of GBS late-onset sepsis. *Front Immunol*. 2021;12:612975. <doi:10.3389/fimmu.2021.617925>
- (175) CHING NS, BUTTERY JP, LAI E, ET AL. Breastfeeding and risk of late-onset group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020049561. <doi:10.1542/peds.2020-049561>
- (176) BERARDI A, TREVISANI V, DI CAPRIO A, ET AL. Understanding factors in Group B Streptococcus late-onset disease. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3207-3218. <doi:10.2147/IDR.S291511>
- (177) HOSODA A, GATAYAMA R, MORIYAMA S, ET AL. The first case of recurrent ultra late onset group B streptococcal sepsis in a 3-year-old child. *ID Cases*. 2017;7:16-18. <doi:10.1016/j.idcr.2016.11.007>

- (178) MOON CJ, KWON TH, LEE KS, LEE HS. Recurrent neonatal sepsis and progressive white matter injury in a premature newborn culture-positive for group B Streptococcus: A case report. *Medicine*. 2021;100(25):e26387. <doi:10.1097/MD.00000000000026387>
- (179) GURI A, SCHEIER E, BALLA U, ET AL. Recurrent neonatal group B Streptococcus cellulitis and adenitis syndrome with late-onset sepsis. *Case Rep Perinat Med*. 2020;9(1):20200019. <doi:10.1515/crpm-2020-0019>
- (180) UJITA N, KAWASAKI Y, MATSUBARA K, ET AL. Late onset group B Streptococcus disease manifesting as acute suppurative parotitis. *ID Cases*. 2020;21:e00799. <doi:10.1016/j.idcr.2020.e00799>
- (181) STEER PJ, RUSSELL AB, KOCHHAR S, ET AL. Group B streptococcal disease in the mother and newborn-A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:526-533. <doi:10.1016/j.ejogrb.2020.06.024>
- (182) RAO GG, KHANA P. To screen or not to screen women for Group B Streptococcus (Streptococcus agalactiae) to prevent early onset sepsis in newborns: recent advances in the unresolved debate. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:1-7 <doi:10.1177/2049936120942424>
- (183) BARBER EL, ZHAO G, BUHIMSCHI IA, ILLUZZI JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 pt 1):265-270. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31817d0246>
- (184) PUOPOLO KM, LYNFIELD R, CUMMINGS JJ, ET AL. Management of infant at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144(2):e21. <doi:10.1542/peds.2019-2350>
- (185) JOHNSON JE, MYLONAKIS E. Listeria monocytogenes. En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Chapter 206, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:2543.e2-2549.e2.
- (186) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Listeria monocytogenes infection (listeriosis). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:478-482.
- (187) MADJUNKOV M, CHAUDHRY S, ITO S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):143-152. <doi:10.1007/s00404-017-4401-1>
- (188) CRAIG AM, DOTTERS-KATZ S, KULLER JA, THOMPSON JL. Listeriosis in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(6):362-368. <doi:10.1097/OGX.0000000000000683>
- (189) VÁZQUEZ-BOLAND JA, KRYPTOU E, SCORTTI M. Listeria Placental Infection. *mBio*. 2017;8(3):e00949-17. <doi:10.1128/mBio.00949-1>

- (190) PUCCI L, MASSACESI M, LIUZZI G. Clinical management of women with listeriosis risk during pregnancy: a review of national guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):13-21. <doi:10.1080/14787210.2018.1417837>
- (191) WANG Z, TAO X, LIU S, ZHAO Y, YANG X. An Update Review on Listeria Infection in pregnancy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1967-1978. <doi: 10.2147/IDR.S313675>
- (192) KUANG L, LAI Y, GONG Y. Analysis of listeriosis infection cases during pregnancy among 70 131 deliveries. *J Obstet Gynecol Res.* 2021;48(1):66-72. <doi:10.1111/jog.15063>
- (193) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tuberculosis. <[https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1)>
- (194) DENICHILO MA, PETRUCELLI MC, DRUT R, ET AL. Tuberculosis congénita. *Arch Argent Pediatr.* 1987;85:177-179.
- (195) CANTWELL M, SNIDER DE JR, CAUTHEN G, ET AL. Brief Report: Congenital tuberculosis. *NEJM.* 1994;330:1051-1054. <<https://doi.org/10.1056/nejm199404143301055>>
- (196) HALAC E, HALAC J, CASAÑAS M, ET AL. Tuberculosis en el período neonatal: Reaparición de una patología infrecuente. *Arch Argent Pediatr.* 1994;92:314-318.
- (197) DRUT R, MORALES JC, AGOSTI MR, FERRARI C, AZRAK MA, GONZÁLEZ AYALA SE. Tuberculosis perinatal. *Quirón.* 2001;32(2/3):16-21.
- (198) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The end TB strategy. <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>>
- (199) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. <[https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04\\_guia-tb.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf)>
- (200) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Consolidated guidelines on tuberculosis. <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332862/9789240007307-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>
- (201) BAQUERO-ARTIGAO F, MELLADO PEÑA MJ, DEL ROSAL RABES T, ET AL. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido: Epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. *An Pediatr.* 2015;83:285.e1-285.e8. <doi:10.1016/j.anpedi.2015.01.004>
- (202) RODRÍGUEZ MOLINO P, DE LA CALLE M, DEL ROSAL T, BAQUERO-ARTIGAO F. Gestational and congenital tuberculosis: An ongoing problema. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2020;38(10):505-506. <doi:10.1016/eimc.2020.02.007>

- (203) NEMIR RL, O'HARE D. Congenital tuberculosis. Review and diagnostic guidelines. *Am J Dis Child.* 1985;139:284-287. <<https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140050078028>>
- (204) HAGEMAN J, SHULMAN S, SCHREIBER M, ET AL. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics.* 1980;66:980-984.
- (205) ABUGHALI N, VAN DER KUYP F, ANNABLE W, ET AL. Congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:738-741. <<https://doi.org/10.1097/00006454-199408000-00012>>
- (206) YEH JJ, LIN SC, LIN WC. Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2019;7:255. <[doi:10.3389/fped.2019.00255](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00255)>
- (207) KUMARI N, KHATRI A. Congenital tuberculosis: a review article. *Int J Contemp Pediatr.* 2019;6(6):2750-2754. <[doi:10.18203/2349-3291.ijcp20194770](https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20194770)>
- (208) LIM CC, EZULIA T, BONG QY, ET AL. Congenital Tuberculosis with oropharyngeal mass presenting as neonatal stridor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(9):869-871. <[doi:10.1001/jamaoto.2019.1708](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1708)>
- (209) HAGEMAN JR. Congenital and perinatal tuberculosis: discussion of difficult issues in diagnosis and management. *J Perinatol.* 1998;18:389-394.
- (210) LI C, LIU L, TAO Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:31. <[doi:10.1186/s13023-019-1101-x](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1101-x)>
- (211) DEL ROSAL T, BAQUERO-ARTIGAO F, MÉNDEZ-ECHEVARRÍA A, MELLADO MJ. Unsuspected congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):225. <[doi:10.1097/INF.0000000000000975](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000975)>
- (212) MORA-BAUTISTA VM, CALA-VECINO LL. Congenital tuberculosis, following a hidden enemy. *Infect.* 2016;20(3):172-175. <[doi:10.1016/j.infect.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.09.003)>
- (213) DI COMITE A, ESPOSITO S, VILLANI A., ET AL. How to manage neonatal tuberculosis. *J Perinatol.* 2016;36:80-85. <[doi: 10.1038/jp.2015.99](https://doi.org/10.1038/jp.2015.99)>
- (214) LUZ GA, SCHNEIDER GC, DO CARMO GC. Neonatal candidiasis and candidemia: A literature review. *Res Soc Develop.* 2021;10(4):e53710414326. <[doi:10.33448/rsdv10i4.14326](https://doi.org/10.33448/rsdv10i4.14326)>
- (215) LIONAKIS MS, EDWARDS JE. *Candida species.* En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases.* Chapter 206, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:3087.e2-2894.e2.

- (216) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Candidiasis. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:246-252
- (217) EL-ATAWI K, ELHALIK M, KULKARNI T, ET AL. Evolving Invasive Neonatal Systemic Candidiasis, a Review. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017;6(6):00271. <doi:10.15406/jpnc.2017.06.00271>
- (218) BASSETTI M, GIACOBBE DR, VENA A, ET AL. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019;23(1):1-7. <doi:10.1186/s13054-019-2497-3>



# Colestasis intrahepática del embarazo

**ALEJANDRO BUSCAGLIA**

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

HOSPITAL SAN MARTÍN DE LA PLATA

## Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más frecuente en las mujeres relacionada con el embarazo. Por lo general se desarrolla durante el tercer trimestre del embarazo y se presenta con prurito, niveles elevados de ácidos biliares totales séricos y/o aminotransferasas hepáticas. Rápidamente los síntomas clínicos se resuelven después del parto, sin embargo, existe un alto riesgo de que la enfermedad recurra en embarazos subsiguientes. La CIE está asociada con un riesgo elevado de complicaciones perinatales (parto prematuro, distrés respiratorio y muerte fetal súbita). Los niveles elevados de hormonas gestacionales y la predisposición genética son factores importantes para el desarrollo de la CIE (mutaciones en las proteínas de transporte hepatobiliares como la 3-MDR3 o en la bomba exportadora de sales biliares), juegan un rol importante. El síntoma clínico principal es el prurito, junto con las alteraciones del hepatograma y la elevación de los ácidos biliares totales. Concentraciones de ácidos biliares totales séricos por encima de los 40 micromol/l definen a la colestasis como una CIE severa, la cual se asocia con mayor riesgo de complicaciones fetales. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas clínicos, normalizar la bioquímica materna y prevenir las complicaciones fetales. El tratamiento farmacológico de la CIE consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico (UDSC) para disminuir

los niveles de ácidos biliares séricos totales y posiblemente aliviar el prurito. Si el tratamiento falla, el parto prematuro debería ser considerado.

## Palabras clave

Colestasis; embarazo; ácidos biliares.

## Objetivos

- Identificar la presentación clínica de una paciente con colestasis intrahepática del embarazo (CIE).
- Describir la metodología para llegar al diagnóstico y tratamiento de la CIE.
- Explicar las estrategias del equipo interdisciplinario de salud para mejorar la atención y así poder avanzar en la detección y el tratamiento de la CIE y poder mejorar los resultados.

## Introducción

La CIE es el trastorno hepático más común en el embarazo que se presenta a finales del segundo y comienzos del tercer trimestre, y se asocia con mayor riesgo de resultados obstétricos adversos, que incluyen la muerte súbita fetal, el síndrome de distress respiratorio, líquido amniótico meconial y la asfixia fetal.

También se la conoce como *colestasis obstétrica* y se caracteriza por prurito y elevación de los ácidos biliares séricos y alteración de otras pruebas del hepatograma. Su etiología y fisiopatología aún no se comprenden por completo.



## Etiología

La etiología de la CIE es poco conocida y se cree que es multifactorial. Existen posibles mecanismos de susceptibilidad genética, factores hormonales y ambientales. Existiría una estrecha relación entre las propiedades colestásicas de las hormonas reproductivas en mujeres genéticamente susceptibles y la CIE. La evidencia que sostiene la susceptibilidad genética como hipótesis radica en que la enfermedad se ha observado más en patrones familiares, parientes de 1er grado y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en embarazos posteriores.

Estudios actuales muestran evidencia de que existen mutaciones genéticas (ABCB4) que codifican proteínas traslocadoras canaliculares hepatobiliares llamadas multirresistencia 3 (MDR3).

El rol de las hormonas reproductivas en el desarrollo de la CIE también ha sido demostrado por muchos estudios. Los niveles más elevados de estrógeno circulante que típicamente ocurren hacia el final del segundo trimestre pueden inducir colestasis en mujeres genéticamente predispuestas. El papel de la progesterona sería parcial, pero existen estudios que demuestran que los metabolitos sulfatados de la progesterona serían agonistas parciales de los receptores de ácidos biliares por lo que alterarían su funcionamiento y, de este modo, perturbarían el sistema de transporte hepatobiliar.

Los factores estacionales y ambientales también se han correlacionado con la CIE. La CIE es más prevalente en mujeres con niveles bajos de selenio y vitamina D, y sería más frecuente en algunos países durante los meses de invierno cuando sus niveles están disminuidos.

## Fisiopatología

La susceptibilidad genética y las hormonas reproductivas, especialmente los estrógenos, son los principales factores que contribuyen al desarrollo de la CIE.

El estrógeno reduce la expresión de los receptores de ácidos biliares hepáticos nucleares y de las proteínas de transporte de los canaliculos biliares hepáticos en mujeres genéticamente susceptibles, causando deterioro de la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos con el consiguiente aumento del nivel de ácidos biliares séricos.

## Epidemiología

La CIE es la enfermedad hepática más común relacionada con el embarazo. La incidencia y prevalencia varían según el origen étnico y la distribución geográfica. La Incidencia de la CIE está entre el 0,2-2 % de los embarazos. Es más frecuente en América del Sur y en el norte de Europa. Existe una incidencia más alta de CIE en mujeres con antecedentes previos de CIE, enfermedad hepática crónica, hepatitis C crónica, embarazo múltiple y edad materna avanzada. La tasa de recurrencia de la CIE en embarazos posteriores es elevada pudiendo llegar al 60-70 %.

## Clínica

La CIE se presenta de manera clásica desde finales del segundo trimestre hasta principios del tercer trimestre. El síntoma más común es el prurito intenso generalizado, que comienza generalmente después de la semana 30, y se manifiesta principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies y suele empeorar por la noche. Otros síntomas son

las náuseas, hiporexia, astenia, dolor en hipocondrio derecho, coluria y acolia. La ictericia clínicamente manifiesta es rara y suele presentarse en 15-25 % de las pacientes después de 1-4 semanas del inicio del prurito. El exámen físico no tiene nada de particular salvo las lesiones por rascado en la piel. El prurito puede preceder a la aparición de las anomalías bioquímicas.

## Diagnóstico

El diagnóstico de CIE se realiza a través de la presencia de prurito durante el tercer trimestre con ácidos biliares séricos totales elevados de la madre y excluyendo otros diagnósticos, que pueden ocasionar síntomas similares y anomalías de laboratorio.

El marcador más sensible (91 %) y específico (93 %) es el ácido biliar sérico total usando un valor de corte de 10 micromoles/L. El riesgo de complicaciones fetales se eleva en la colestasis grave con niveles de ácidos biliares por encima de 40 micromoles/L. La muestra de sangre para dosaje de ácidos biliares deben realizarse en ayunas ya que el estado post-prandial las puede elevar y dar como resultado un falso positivo.

Otras alteraciones que pueden aparecer en el hepatograma son: elevación de la TGP (alaninoaminotransferasa) y la TGO (aspartatoaminotransferasa), pero no suelen superar el doble de su valor normal. La FAL (fosfatasa alcalina) puede elevarse hasta cuatro veces su nivel normal, pero tiene poca importancia en el diagnóstico de la CIE. La bilirrubina se eleva en hasta el 25 % de los casos, pero rara vez supera los 6 mg/dl. El tiempo de protrombina puede estar prolongado debido a déficit de vitamina K (disminución de vitaminas liposolubles), pero la hemorragia post-parto es rara.

La autotaxina es una enzima sérica que convierte la lisofosfatidilcolina en ácido lisofosfatídico, que es pruritogénica, está aumentada notablemente en pacientes con CIE en comparación con embarazadas controles, por lo que se la considera un marcador de diagnóstico altamente sensible, específico y sólido de la CIE. El embarazo y la anticoncepción oral aumentan la autotaxina sérica en un grado mucho menor que la CIE. La autotaxina sérica se puede utilizar como una prueba útil para excluir otras causas de prurito y niveles elevados de ácidos biliares.

## Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de CIE debe iniciarse el tratamiento tan pronto como sea posible para disminuir el riesgo de morbi-mortalidad perinatal y aliviar los síntomas maternos.

El fármaco de elección para el tratamiento de la CIE es el ácido ursodesoxicólico (AUSC), cuya dosis inicial no está bien establecida, pero sería razonable iniciar con 300 mg 2 veces al día, y se puede aumentar a 300 mg 3 veces por día hasta el parto. En la mayoría de los casos los síntomas maternos se aliviarán y los niveles de ácidos biliares disminuirán dentro de las 2-3 semanas de iniciado el tratamiento. Si los síntomas no mejoran y los niveles de ácidos biliares persisten elevados, la dosis puede incrementarse cada 1-2 semanas hasta una dosis máxima de 21 mg/kg/día. El AUSC, en general, es bien tolerado por las pacientes, y algunos de sus efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y diarrea. No tiene ningún impacto perjudicial sobre el feto. En un meta-análisis, las pacientes con CIE que recibieron AUSC tuvieron mejores resultados que las que recibieron algún fármaco alternativo: mejor resolución del prurito, mejoría

en las pruebas de función hepática y en los niveles de ácidos biliares, y menor incidencia de parto prematuro, sufrimiento fetal, síndrome de dificultad respiratoria y necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales.

Para las pacientes que no mejoran y se comportan como refractarias al tratamiento con AUSC, existen otros fármacos alternativos como la rifampicina y la colestiramina. Un antihistamínico como la clorfeniramina puede utilizarse para aliviar el prurito pero no afecta los niveles de ácidos biliares. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que disminuye la absorción ileal de ácidos biliares, aumentando su excreción fecal.

### **Manejo preparto de la CIE**

En pacientes con CIE, no hay evidencia de que la realización de pruebas fetales preparto regulares sean útiles para identificar fetos con riesgo de muerte ni de otros resultados perinatales adversos. Sin embargo, en la actualidad, y reuniendo toda la evidencia disponible, se recomienda utilizar perfiles biofísicos semanales para detectar compromiso fetal.

La mayoría de los autores abogan por el parto precoz electivo en pacientes con CIE para reducir el riesgo de muerte fetal súbita. El momento del parto depende de equilibrar el riesgo de muerte fetal en contraposición a los riesgos potenciales de prematuridad. Las concentraciones elevadas de ácidos biliares por encima de 100 micromol/L son altamente predictivas de muerte fetal en embarazos únicos.

El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) de Londres recomienda la inducción del trabajo de parto después de la 37+0 semanas de gestación, mientras que el Colegio Americano de Obstetras y

Ginecólogos (ACOG) lo recomienda entre las 36+0-37+0 semanas de embarazo.

Se debe considerar el parto antes de la semana 37 de gestación en mujeres con CIE si presenta una de las siguientes situaciones:

- Los síntomas y signos maternos no mejoran con el tratamiento farmacológico y se necesitan dosis crecientes de AUSC.
- Historia previa de muerte fetal intrauterina antes de las 37 semanas secundaria a CIE.
- Concentración total de ácidos biliares séricos de más de 100 micromol/L.

La CIE no es una indicación absoluta de parto por cesárea. La terminación del embarazo, vía del parto, se indicará de acuerdo a las condiciones obstétricas y clínicas de la paciente. El prurito suele desaparecer en los primeros 2-3 días después del parto y las concentraciones de ácidos biliares séricos se normalizarán con el tiempo.

La CIE no es una contraindicación para la lactancia y las madres con antecedentes de CIE pueden amamantar a sus bebés.

A las 4-6 semanas del parto se deben monitorear los niveles de ácidos biliares séricos y las pruebas de función hepática para asegurar la resolución. Aquellas mujeres que persisten con alteración de las pruebas de función hepática después de 6-8 semanas requieren ser re-evaluadas para descartar otras etiologías.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la CIE se clasifica en dos grupos: condiciones que causan prurito y condiciones que causan deterioro de la función hepática.

### Condiciones que causan prurito

- Penfigoide gestacional
- Prurito gravídico
- Prúrigo en el embarazo
- Dermatitis atópica
- Reacciones alérgicas

### Condiciones que causan deterioro de la función hepática

- Síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia)
- Hígado graso agudo del embarazo
- Hepatitis viral
- Cirrosis biliar primaria
- Daño hepático inducido por fármacos

## Pronóstico

El pronóstico materno es benigno en la CIE ya que los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto. En un estudio de cohorte, se encontró que las mujeres con antecedentes de CIE tuvieron una alta tasa de trastornos hepatobiliares más adelante en el transcurso de su vida junto con hepatitis C, hepatitis crónica o cirrosis, y

cálculos biliares o colangitis en comparación con mujeres de la población general.

Los niños nacidos de mujeres con antecedentes de CIE tendrían un mayor riesgo de desarrollar un índice de masa corporal (BMI) elevado y dislipemia a la edad de 16 años.

La tasa de recurrencia de la CIE en embarazos posteriores es alta (60-70 %), como ya se mencionó en párrafos anteriores.

La CIE causa un riesgo significativo para el feto y se la considera un factor de riesgo importante para la muerte fetal repentina y se la asocia con mayor riesgo de resultados obstétricos adversos. Los ácidos biliares maternos atraviesan la placenta y se acumulan en el feto y en el líquido amniótico pudiendo ocasionar múltiples complicaciones.

En un meta-análisis (OVADÍA y cols.), que incluyó veintitrés estudios que compararon los resultados perinatales de mujeres con CIE (n=5.557) versus controles sanos (n=165.136) muestra una marcada evidencia de la asociación de la CIE con un aumento de las complicaciones fetales, las cuales se enumeran a continuación:

- Muerte intrauterina súbita (OR 1,46 [IC 95 % 0,73-2,89]) siendo ésta no estadísticamente significativa
- Líquido amniótico meconial (OR 2,60 [IC 95 % 1,62-4,16])
- Parto prematuro espontáneo (OR 3,47 [IC 95 % 3,06-3,95])
- Nacimiento prematuro iatrogénico (OR 3,65 [IC 95 % 1,94-6,85])
- Admisión en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales (OR 2,12 [IC 95 % 1,48-3,03])

Los ácidos biliares al atravesar la placenta se acumulan en el feto y en el líquido amniótico pudiendo causar complicaciones. El trabajo de parto



prematureo puede ocurrir entre las mujeres con CIE y su causa se desconoce, pero probablemente esté relacionada con la acumulación de ácidos biliares en el miometrio uterino que aumentaría la actividad contráctil uterina.

La muerte súbita fetal es la complicación más preocupante de la CIE, y su causa aún no se comprende del todo, pudiendo estar relacionada a los efectos tóxicos de los ácidos biliares en el corazón fetal, los cuales provocarían arritmias y vasoespasmo coriónico, lo que privaría de sangre oxigenada materna al feto ocasionando asfixia. El riesgo de muerte fetal está directamente relacionado al incremento de los niveles de ácidos biliares séricos por encima de los 100 microml/L.

Los casos no complicados de CIE pueden ser manejados por un ginecólogo-obstetra; sin embargo, siempre se debe considerar la consulta con un especialista en medicina materno-fetal y con un gastroenterólogo, principalmente en aquellas pacientes con una CIE complicada y con otras enfermedades hepáticas crónicas preexistentes. También puede consultarse con un genetista para el análisis de la secuencia genómica cuando existe la sospecha de un agrupamiento familiar de la enfermedad.

## **Educación de la paciente y conclusiones**

En pacientes con antecedentes de CIE, la administración de estrógenos exógenos puede provocar colestasis. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos deben evitarse en estas pacientes, si fuera posible, o usarse en la dosis más pequeña. Debido al elevado riesgo de recurrencia de la enfermedad, las pacientes deben ser monitoreadas con cautela en embarazos posteriores.

El prurito a finales del segundo y durante el tercer trimestre es el síntoma cardinal de la CIE junto con un nivel elevado de ácidos biliares séricos.

La encefalopatía u otros síntomas de insuficiencia hepática son muy raros en la CIE y, la presencia de éstos, deben impulsar a la investigación en búsqueda de una etiología distinta a la CIE.

Las píldoras anticonceptivas orales combinadas pueden causar colestasis en algunas pacientes en el postparto. Una alternativa anticonceptiva no hormonal debería de ser considerada en tales pacientes. La Food and Drugs Administration (FDA) considera la utilización de los anticonceptivos combinados en pacientes con antecedentes previos de CIE debido a que los beneficios superan a los riesgos.

El tratamiento de la CIE debe realizarse en el marco de un equipo multidisciplinario de salud, el cual debería incluir a un obstetra, un especialista en medicina materno-fetal, un gastroenterólogo, un anestesista y un equipo de enfermería especializado.

Se debe realizar un perfil biofísico semanal para el control de la salud fetal en pacientes con CIE con niveles elevados de ácidos biliares totales (más de 100 micromol/L).

Considerar el parto entre las semanas 36-37 para evitar complicaciones fetales en una paciente con niveles de ácidos biliares totales muy elevados y otros factores de riesgo, como se mencionó anteriormente.

Una vez diagnosticada la enfermedad, tanto el obstetra como la enfermera deben vigilar de cerca a la paciente para asegurarse de que la CIE no esté empeorando, y el enfoque de un equipo multidisciplinario es mandatorio para el manejo de la paciente si se desean obtener mejores resultados perinatales.

## Bibliografía

- ABU-HAYYEH S, PAPACLEOVOULOU G, LÖVGREN-SANDBLOM A, TAHIR M, ODUWOLE O, JAMALUDIN NA, RAVAT S, NIKOLOVA V, CHAMBERS J, SELDEN C, REES M, MARSCHALL HU, PARKER MG, WILLIAMSON C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. *Hepatology*. 2013;57(2):716-726. <<https://doi.org/10.1002%2Fhep.26055>>
- ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e151-e155. <[doi:10.1097/AOG.0000000000003083](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083)>
- ALLEN AM, KIM WR, LARSON JJ, ROSEDAHL JK, BOSTEZO BP, MCKEON K, HAY JE. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):287-94.e1-2. <<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.022>>
- ANZIVINO C, ODOARDI MR, MESCHIARI E, BALDELLI E, FACCHINETTI F, NERI I, RUGGIERO G, ZAMPINO R, BERTOLOTTI M, LORIA P, CARULLI L. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis*. 2013;45(3):226-232. <<https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.011>>
- BACQ Y, SENTILHES L, REYES HB, GLANTZ A, KONDRACKIENE J, BINDER T, NICASTRI PL, LOCATELLI A, FLOREANI A, HERNANDEZ I, DI MARTINO V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1492-1501. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004>>
- BACQ Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):182-193. <<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2010.11.011>>
- BATSRY L, ZLOTO K, KALTER A, BAUM M, MAZAKI-TOVI S, YINON Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):881-887. <<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05247-0>>
- BROUWERS L, KOSTER MP, PAGE-CHRISTIAENS GC, KEMPERMAN H, BOON J, EVERS IM, BOGTE A, OUDIJK MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):100.e1-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.026>>

- BULL LN, THOMPSON RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):657-669. <<https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.003>>
- Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *ObstetGynecol*. 2017;129(1):236. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001858>>
- CURTIS KM, TEPPER NK, JATLAOUI TC, BERRY-BIBEE E, HORTON LG, ZAPATA LB, SIMMONS KB, PAGANO HP, JAMIESON DJ, WHITEMAN MK. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en EE. UU., 2016. Representante de recomendación del MMWR, 29 de julio de 2016;65(3):1-103.
- DAVIT-SPRAUL A, GONZALES E, BAUSSAN C, JACQUEMIN E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(2):134-146. <<https://doi.org/10.1055/s-0030-1253223>>
- DIXON PH, WILLIAMSON C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(2):141-153. <<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>>
- FLOREANI A, GERVASI MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177-189. <<https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>>
- GABZDYL EM, SCHLAEGER JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):41-50. <<https://doi.org/10.1097/jpn.0000000000000077>>
- GEENES V, WILLIAMSON C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049-2066. <<https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>>
- HEPBURN IS, SCHADE RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2334-2358. <<https://doi.org/10.1007/s10620-007-0167-9>>
- KEITEL V, VOGT C, HÄUSSINGER D, KUBITZ R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2006;131(2):624-629. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.003>>
- KHURANA S, SINGH P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Int Liver*. 2006;26(8):943-948. <<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x>>

- KONDRACKIENE J, KUPCINSKAS L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781-5788. <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.5781>>
- KONG X, KONG Y, ZHANG F, WANG T, YAN J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*. 2016;95(40):e4949. <<https://doi.org/10.1097/md.0000000000004949>>
- KREMER AE, BOLIER R, DIXON PH, GEENES V, CHAMBERS J, TOLENAARS D, RIS-STALPERS C, KAESS BM, RUST C, VAN DER POST JA, WILLIAMSON C, BEUERS U, OUDE ELFERINK RP. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2015;62(4):897-904. <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.041>>
- KREMER AE, MARTENS JJ, KULIK W, RUÉFF F, KUIPER EM, VAN BUUREN HR, VAN ERPECUM KJ, KONDRACKIENE J, PRIETO J, RUST C, GEENES VL, WILLIAMSON C, MOOLENAAR WH, BEUERS U, OUDE ELFERINK RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010;139(3):1008-1018. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.009>>
- KREMER AE, NAMER B, BOLIER R, FISCHER MJ, OUDE ELFERINK RP, BEUERS U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis*. 2015;33(Suppl 2):164-175. <<https://doi.org/10.1159/000440829>>
- LEE NM, BRADY CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):897-906. <<https://doi.org/10.3748/wjg.15.897>>
- MALDONADO M, ALHOUSSEINI A, AWADALLA M, IDLER J, WELCH R, PUDER K, PATWARDHAN M, GONIK B. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Obstet Gynecol*. 2017;2017:5646247. <<https://doi.org/10.1155/2017/5646247>>
- MANZOTTI C, CASAZZA G, STIMAC T, NIKOLOVA D, GLUUD C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012546. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd012546.pub2>>
- MARSCHALL HU, WIKSTRÖM S, SEMER E, LUDVIGSSON JF, STEPHANSSON O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatol*. 2013;58(4):1385-1391. <<https://doi.org/10.1002/hep.26444>>

- MUTLU MF, ASLAN K, GULER I, MUTLU I, ERDEM M, BOZKURT N, ERDEM A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):547-549. <<https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302>>
- OVADIA C, SEED PT, SKLAVOUNOS A, GEENES V, DI ILIO C, CHAMBERS J, KOHARI K, BACQ Y, BOZKURT N, BRUN-FURRER R, BULL L, ESTIÚ MC, GRYMOWICZ M, GUNAYDIN B, HAGUE WM, HASLINGER C, HU Y, KAWAKITA T, KEBAPCILAR AG, KEBAPCILAR L, KONDRACKIENÉ J, KOSTER MPH, KOWALSKA-KAŃKA A, KUPČINSKAS L, LEE RH, LOCATELLI A, MACIAS RIR, MARSCHALL HU, OUDIJK MA, RAZ Y, RIMON E, SHAN D, SHAO Y, TRIBE R, TRIPODI V, YAYLA ABIDE C, YENIDEDE I, THORNTON JG, CHAPPELL LC, WILLIAMSON C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31877-4)>
- PAPACLEOVOULOU G, ABU-HAYYEH S, NIKOLOPOULOU E, BRIZ O, OWEN BM, NIKOLOVA V, OVADIA C, HUANG X, VAARASMAKI M, BAUMANN M, JANSEN E, ALBRECHT C, JARVELIN MR, MARIN JJ, KNISELY AS, WILLIAMSON C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest.* 2013;123(7):3172-3181. <<https://doi.org/10.1172%2FJCI68927>>
- PATAIA V, DIXON PH, WILLIAMSON C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(1):G1-G6. <<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00028.2017>>
- RONCAGLIA N, LOCATELLI A, ARREGHINI A, ASSI F, CAMERONI I, PEZZULLO JC, GHIDINI A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004;111(1):17-21. <<https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00029.x>>
- SOOKOIAN S, CASTAÑO G, BURGUEÑO A, GIANOTTI TF, PIROLA CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2008;48(1):125-132. <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.015>>
- TURUNEN K, HELANDER K, MATTILA KJ, SUMANEN M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is common among patients' first-degree relatives. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(9):1108-1110. <[DOI:10.1111/aogs.12168](https://doi.org/10.1111/aogs.12168)>

- VAN MIL SW, MILONA A, DIXON PH, MULLENBACH R, GEENES VL, CHAMBERS J, SHEVCHUK V, MOORE GE, LAMMERT F, GLANTZ AG, MATTSSON LA, WHITTAKER J, PARKER MG, WHITE R, WILLIAMSON C. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2007;133(2):507-516. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.015>>
- WANG H, YAN Z, DONG M, ZHU X, WANG H, WANG Z. Alteration in placental expression of bile acids transporters OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1535-1540. <<https://doi.org/10.1007/s00404-011-2183-4>>
- WILLIAMSON C, GEENES V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-133. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000346>>
- WILLIAMSON C, HEMS LM, GOULIS DG, WALKER I, CHAMBERS J, DONALDSON O, SWIET M, JOHNSTON DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004;111(7):676-681. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x>>
- WILLIAMSON C, MIRAGOLI M, SHEIKH ABDUL KADIR S, ABU-HAYYEH S, PAPACLEOVOULOU G, GEENES V, GORELIK J. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis*. 2011;29(1):58-61. <<https://doi.org/10.1159/000324130>>



# Salud integral materna en el cuarto trimestre: seguimiento postparto en el hogar y optimización de recursos disponibles en la comunidad

**LAURA ANDRADE**

CENTER OF CHILD CARE FAMILY POLICY, DUKE UNIVERSITY (USA)

## Resumen

El período de postparto es una etapa de extrema vulnerabilidad para la mujer. Durante este tiempo la mujer enfrenta importantes cambios fisiológicos, en su rutina diaria, sus interacciones sociales, nuevos desafíos con el cuidado de su bebé, un aumento en sus necesidades económicas, y posibles desafíos laborales. Esta situación de alto riesgo psicosocial puede impactar no sólo la salud física, sino también mental, de las nuevas madres. En muchos países, la visita domiciliaria, telefónica o de videollamada a mujeres embarazadas y madres en el período de postparto por parte de enfermeros/as especializados/as se ha convertido en una herramienta fundamental para la salud pública, proveyendo un valorado apoyo durante la gestación y el postparto, en particular para los grupos con altos indicadores de riesgo. Estas visitas al hogar permiten el monitoreo continuado e integral de las madres púerperas, pudiendo facilitar la identificación temprana y/o prevención de problemas de salud física y mental, así como necesidades sociales o



económicas. También las visitas al hogar permiten la realización de pequeñas intervenciones, la discusión en detalle acerca de la planificación familiar, lactancia materna y otras necesidades de la mujer y la conexión con redes de apoyo y servicios especializados disponibles en la comunidad. El impacto de estos programas ha sido evaluado en repetidas ocasiones, demostrándose cómo estas intervenciones, relativamente poco costosas, pueden promover la salud física de las madres, detectar y disminuir la incidencia de depresión postparto, identificar situaciones de maltrato familiar o la necesidad de apoyo social o económico, y fomentar la lactancia materna y el uso de anticonceptivos para incrementar el espaciamiento entre embarazos. Asimismo, el impacto sobre la salud de los niños y su desarrollo ha sido demostrado en numerosos estudios; ya sea de forma directa o indirecta a través de la mejora de la salud integral materna. Este capítulo introduce el funcionamiento de programas de visitas al hogar exitosos en otros países, identifica fortalezas y vulnerabilidades de la atención materna postparto en Argentina y presenta cómo un programa de visitas domiciliarias en nuestro país podría mejorar el cuidado integral materno durante el cuarto trimestre.

## Palabras clave

Salud materna; cuarto trimestre; seguimiento post-parto.

## Introducción

Durante el periodo postparto las nuevas madres enfrentan múltiples desafíos físicos y emocionales que incluyen la recuperación del embarazo y del parto, cambios hormonales, alteraciones en el sueño, cambios en las relaciones familiares y profesionales, y el cuidado del recién nacido. Esta carga puede estar aún más exacerbada por la ausencia de apoyo social y/o la ausencia de licencia por maternidad en los ámbitos informales, así como la brevedad de las licencias por paternidad que dificultan el

establecimiento del vínculo afectivo y la participación paterna o de la pareja en el cuidado del bebé. Es además un periodo de alto riesgo para la salud materna donde en países desarrollados ocurre un alto porcentaje de las muertes.<sup>(1)</sup>

A pesar de la importancia de este periodo en el bienestar de la madre y del recién nacido, investigadores, profesionales de la salud y madres en distintas partes del mundo reconocen que existe un significativo déficit en el cuidado materno postparto y un gran desbalance en la atención en comparación con el más intensivo cuidado prenatal.<sup>(2)</sup> Hacia el final del embarazo, las futuras madres normalmente asisten rutinariamente a los chequeos de salud recomendados. Luego del parto, y dados los cambios fisiológicos que enfrenta en las primeras semanas de vida, el recién nacido suele ser revisado a los pocos días del nacimiento y se recomienda seguir un programa de visitas de controles periódicos donde se realizan exámenes y evaluaciones. En contraposición, no suele haber una atención sistematizada, integral y exhaustiva de la madre. En general sólo se recomiendan unas pocas visitas postparto, y tanto madres como personal de la salud reconocen que los calendarios de visitas actuales no resultan apropiados ni suficientes.

Tanto el Colegio de Obstetras y Ginecólogos de los Estados Unidos (ACOG) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendaron recientemente cambios en los calendarios sugeridos de visitas postparto, incrementando el número de visitas y extendiendo el tiempo de observación y cuidado materno. La nueva guía de ACOG<sup>(3)</sup> indica que la primera visita postparto debería ser programada dentro de las primeras tres semanas y el cuidado debería extenderse hasta las 12 semanas luego del parto. Por su parte, la OMS sugiere que el cuidado de la madre debe

extenderse hasta la sexta semana luego del nacimiento e incluir al menos cuatro visitas de seguimiento de la salud materna.<sup>(4)</sup>

Es importante resaltar que, en la mayoría de los modelos actuales, la atención materna provista por parte de las instituciones de salud continúa siendo pasiva, donde la asistencia sólo es brindada a aquellas madres que toman la iniciativa de acercarse a los establecimientos de salud. Cabe destacar que el porcentaje de madres que asisten a las visitas postparto recomendadas suele ser muy bajo y se encuentran normalmente motivadas por algún problema de salud.<sup>(1)</sup> En general, las madres priorizan la atención del recién nacido, que es atendido por otro profesional.

A su vez, en muchos casos la atención brindada en los chequeos postparto carece de una aproximación integral de la salud de la mujer, poniéndose la prioridad en las evaluaciones de la salud física y la recuperación física de la mujer luego del parto.<sup>(2, 1, 5)</sup> En general, las guías de prácticas médicas para las consultas postparto constituyen una lista de chequeos físicos y recomendaciones (e. g., prevención de nuevo embarazo, uso de sustancias, etc), en vez de priorizar la escucha activa de las madres puérperas y fomentar que se expresen preocupaciones, necesidades e inquietudes, a partir de los cuales se podría elaborar un plan de salud y cuidado integral junto al profesional de la salud. De hecho, la mayoría de las mujeres reporta que las visitas postparto no responden directamente a sus necesidades más apremiantes y que no suelen recibir instrucción en cuanto a los temas que ellas consideran más críticos durante el cuarto trimestre. Las nuevas madres también sostienen que no saben a quién deberían recurrir en caso de tener preguntas (por ejemplo, medicamentos seguros durante la lactancia) o necesitar asistencia médica u otro tipo de asistencia no relacionada estrechamente a algún malestar físico.<sup>(2)</sup> Para obtener información muchas mujeres consultan a otras mujeres, hacen sus

investigaciones online o compran libros de maternidad. Finalmente, las visitas postparto fallan en conectar a las madres con los servicios que éstas necesitan.<sup>(2)</sup>

Cabe recordar que este periodo de alta vulnerabilidad de la mujer no sólo representa un riesgo para la salud física sino también mental.<sup>(6)</sup> Se estima que la prevalencia de la depresión postparto (DPP) es de 10-15 % en países de ingresos altos y 19 % en países con ingresos bajos y medios.<sup>(7, 8)</sup> A pesar de las graves consecuencias que tiene en mujeres y sus familias, esta enfermedad se encuentra ampliamente subdiagnosticada en la mayor parte del mundo y se mantiene como un problema substancial que está asociado a una menor calidad de vida.<sup>(9)</sup> Por ejemplo, en los Estados Unidos, donde si bien los médicos de familia reconocen a la DPP como una enfermedad seria, identificable y tratable, no se realizan monitoreos de manera sistemática, y la utilización de cuestionarios estandarizados para identificar la DPP no es frecuente.<sup>(10)</sup>

Históricamente las prácticas médicas han sido centradas en el tratamiento de enfermedades o accidentes siguiendo un modelo asistencial curativo. Es sólo cuando una persona se enferma que el sistema de salud interviene para recuperar la salud del paciente. Este tipo de sistema se define como reactivo; es decir, reacciona ante la aparición de la necesidad. Desde una perspectiva de salud pública, estos sistemas no son lógicos, prácticos ni eficientes.<sup>(11)</sup> Más recientemente, proveedores médicos e investigadores sociales han empezado a considerar y concebir un sistema de salud proactivo donde las crisis puedan ser evitadas y los tratamientos sean en su mayoría preventivos. Para esto es necesario reconocer el impacto que tienen los determinantes sociales de la salud y promover las aproximaciones holísticas en la asistencia médica. Es importante destacar que muchos autores consideran que el estrés, bajos

niveles de educación, la pertenencia a comunidades marginales y la pobreza son factores que tienen un mayor impacto sobre la salud que el acceso a asistencia médica.<sup>(11)</sup>

Para lograr una aproximación holística en la atención sanitaria es necesario abordar los determinantes sociales de la salud a través de la implementación de políticas públicas incorporando los conocimientos de otras disciplinas como las ciencias sociales y la salud pública. Este proceso debería alcanzar al menos a todas las madres en situación de riesgo, y debería incluir un análisis integral de la salud que incluya evaluaciones de salud mental, apoyo social, violencia doméstica, consumo de sustancias, etc. Estas intervenciones deberían presentar una perspectiva centrada en las madres fomentando el diálogo activo y respondiendo a las preguntas, desafíos y preferencias de las madres. El personal de salud debe estar preparado para brindar información necesaria, hacer pequeñas intervenciones o conectar con servicios que las madres puedan necesitar. En línea con estos nuevos modelos, el ACOG sugiere que el cuidado postparto debería convertirse en un proceso, en vez de una sola visita, con servicios adecuados para las necesidades de cada mujer. La OMS recomienda visitas al hogar para todas las mujeres e infantes en la primera semana postparto.<sup>(4)</sup>

En resumen, existe un creciente consenso acerca de la necesidad de mejorar los cuidados maternos durante el postparto, en especial para las mujeres en situación de alto riesgo psicosocial, como aquellas que han tenido complicaciones durante el parto, han perdido su embarazo, no se han presentado a las citas prenatales, han sufrido depresión durante el embarazo, han sido víctimas de violencia en el hogar y/o necesitan apoyo social o económico.

## Visitas postparto en el hogar, una atención preventiva e integral

En muchos países, la visita domiciliaria a madres en período de postparto es considerada una parte fundamental de la salud pública, constituyendo un importante apoyo para familias vulnerables (e.g., Canadá, Inglaterra, USA).

Las visitas al hogar brindan la oportunidad de apoyar a las madres durante el cuarto trimestre de una manera integral y continua (sostenida en el tiempo). Constituyen un cuidado proactivo y preventivo que permite la detección temprana de problemas de salud física y mental y la intervención oportuna ante situaciones de riesgo, disminuyendo así los efectos a largo plazo. Estas visitas permiten una atención holística de la salud física, emocional y social que puede incluir la participación de parejas y otros miembros de la familia, brindando una oportunidad única de hacer preguntas a un/a especialista de la salud desde la seguridad y comodidad del hogar.

El acompañamiento durante las visitas al hogar suele estar centrado en las necesidades de la mujer puérpera y se basa en estrategias de apoyo y contención emocional, escucha activa y desarrollo de empatía. Permite la identificación y comprensión de las dificultades de cada familia y una evaluación exhaustiva de determinantes sociales de la salud, como el maltrato familiar, la falta de apoyo social, recursos económicos, etc. Es también una oportunidad para fortalecer el aprendizaje de funciones parentales, fomentar el establecimiento del vínculo afectivo entre las madres y sus hijos/as y promover la continuación de la lactancia materna exclusiva. Una vez identificadas las necesidades materno-familiares, el personal de salud puede recomendar y promover conexiones con recursos

asistenciales disponibles en la comunidad, optimizando la utilización de dichos servicios comunitarios.<sup>(12)</sup>

Encuestas realizadas a madres indicarían que las mujeres prefieren las visitas domiciliarias por sobre la visita a la clínica, indicando mayores niveles de satisfacción con el cuidado recibido.<sup>(13, 14)</sup> Considerando el habitual agotamiento físico y mental de las madres durante el postparto, las visitas al hogar liberan a las mujeres de la responsabilidad de coordinar las visitas postparto en la clínica, desplazarse hasta la institución y activamente solicitar asistencia médica.

El impacto de las visitas domiciliarias ha sido evaluado en repetidas ocasiones, demostrándose efectos muy positivos sobre la salud y el bienestar materno y familiar. Existen fuertes evidencias de que las visitas al hogar facilitan la identificación de síntomas de depresión postparto y disminuyen la severidad de la depresión en las mujeres que reciben intervenciones por parte de las/os enfermeras/os y/o a raíz de derivaciones durante visitas al hogar.<sup>(15, 16, 9)</sup> De esta forma, las visitas al hogar se presentan como una excelente opción para diagnosticar e iniciar tratamiento. También disminuirían la ansiedad clínica materna en el postparto, mejorando considerablemente el bienestar materno.<sup>(12)</sup>

Las visitas al hogar también promueven la lactancia materna exclusiva,<sup>(17)</sup> incrementan el espaciamiento entre nacimientos e incrementan el uso de anticonceptivos a los 6 meses luego del parto. También se han observado mejoras en las habilidades parentales, en la relación de los padres y madres con sus hijos/as y en la calidad del ambiente familiar.<sup>(12)</sup> De hecho, un estudio mostró que las familias que participaron del programa sufrieron un 45 % menos de investigaciones por parte de los servicios de protección de menores.<sup>(18)</sup> Las visitas al hogar han permitido identificar situaciones de maltrato familiar o de necesidad de

apoyo social o económico. En los Estados Unidos, un programa de visitas al hogar demostró que las intervenciones disminuyen el número de visitas que las familias hacen a las salas de emergencias, calculando que, por cada dólar invertido en el programa, se ahorran tres en gastos de emergencia.<sup>(19)</sup>

Asimismo, el impacto sobre la salud de los niños, y su desarrollo ha sido demostrado en numerosos estudios, ya sea de forma directa o indirecta a través de la mejora de la salud integral materna.<sup>(20)</sup>

La mayoría de los programas cuentan con un sistema de mejoramiento y evaluación de calidad de servicios, lo que permite llevar a cabo repeticiones de programas adaptados al contexto de cada comunidad.

## El cuidado integral materno en Argentina

Con el propósito de presentar la situación del cuidado materno en Argentina e identificar fortalezas y posibles necesidades para mejorar la atención integral postparto, se resumen a continuación datos recopilados a partir de revisión bibliográfica de trabajos publicados, guías de recomendaciones, informes y entrevistas con médicos obstetras, dulas, y madres recientes.

### Cuidado prenatal

De acuerdo con el Informe Nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión, en la Argentina el 99,5 % de los nacimientos son asistidos en establecimientos de salud y atendidos por personal capacitado.<sup>(21)</sup> Sin embargo, un 5 % de las madres llegan al parto sin haber recibido ningún tipo de control prenatal, y un 32,1 % recibe un control prenatal insuficiente



(< 5 visitas prenatales).<sup>(21)</sup> Estos valores resultan más altos en algunas de las regiones sanitarias (i.e., 32,5 % Conurbano Buenos Aires, 36,2 % NOA y 39,9 % NEA).

La Dirección Nacional de Maternidad e Infancia<sup>(55)</sup> recomienda cinco visitas prenatales para aquellos casos sin factores de riesgo. Desde la primera visita prenatal se lleva a cabo un seguimiento considerablemente estandarizado que se inicia con una evaluación clínica y psicosocial donde se identifican factores de riesgo utilizando herramientas diseñadas por el Sistema Informático Perinatal (SIP). Validado por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP-OPS/OMS), el SIP ha desarrollado un sistema de registro de información de base obligatorio con el objetivo de facilitar la planificación de la atención de la embarazada y su hijo/a, garantizar una correcta ejecución de la norma de control perinatal y unificar la recolección de datos a nivel nacional. La Historia Clínica Perinatal (HCP) es una hoja de registro desarrollada por el SIP que guía al prestador en la evaluación de factores de riesgo clínicos y sociales y contiene un sistema de advertencia sobre algunos factores que pueden elevar el riesgo perinatal o que requieren mayor atención, seguimiento o cuidado.

Esta sistematización de la atención perinatal es verdaderamente un gran logro a nivel país ya que permite la evaluación de la calidad de la atención, así como la obtención de estadísticas locales y nacionales confiables que puedan informar a las autoridades para la elaboración de políticas públicas. Cabe destacar que en los últimos años se ha incrementado considerablemente su implementación llegando a alcanzar una cobertura del 72,2 % en 2014.<sup>(21)</sup> Sin embargo, al día de hoy, el SIP aún presenta ciertas limitaciones. En particular, el seguimiento y la evaluación de los factores de riesgo psicosociales que se incluyen en la HCP no resultan exhaustivos. Como ejemplo, no hay un casillero para indicar que

la mujer o algún miembro del núcleo familiar sufre de alguna enfermedad mental como depresión o ansiedad.

Por otra parte, en muchos casos, aquellos factores de riesgo psicosociales que sí se incluyen en la HCP no son evaluados por el personal de salud por considerarse de menor relevancia.<sup>(21)</sup> Así mismo, no existe un uso extensivo y generalizado de herramientas y capacitaciones para la correcta evaluación de las variables psicosociales que sí se incluyen en la HCP (ver **ALEMAN** y cols.,<sup>(22)</sup> que incluye una guía para completar HCP, aunque no pareciera ser ampliamente utilizada). Además, es importante destacar que los médicos obstetras/tocólogos no suelen estar particularmente capacitados para dialogar acerca de factores de riesgo sociales con los pacientes. Como ejemplo, el médico obstetra debe indicar en un casillero de la HCP si la mujer es víctima de violencia de género. Dada la ausencia de herramientas y entrenamiento, lo más probable es que el médico pregunte de forma directa a la paciente, o asuma la respuesta en base a otras variables indicativas (i.e, si no hay ninguna evidencia, entonces se concluye que la mujer no es víctima de violencia de género). En cambio, existen herramientas desarrolladas específicamente para evaluar la violencia de género o doméstica, así como otras situaciones de riesgo psicosocial para la salud mental. Lamentablemente, y a pesar de que algunos médicos conocen estas herramientas, no las suelen incorporar en su trabajo cotidiano. A su vez, si bien existen equipos de salud mental en todos los hospitales públicos, no todas las especialidades están cubiertas y/o el personal de salud desconoce los mecanismos de derivación adecuados para mujeres víctimas de violencia doméstica, con problemas de salud mental o necesidades sociales o económicas.<sup>(23)</sup> De esta forma, no sólo la identificación de factores sociales de riesgo para la salud física y mental

resulta subestimada, sino que las interconsultas y/o derivaciones apropiadas no son frecuentes.

En general, la prioridad durante las visitas prenatales se centra en la salud física de la mujer y la preparación física para el parto, poniéndose énfasis en la transmisión de los contenidos educativos-informativos para la salud, desde una perspectiva preventiva. Si bien numerosas guías de organismos públicos recomiendan programas de consejería de salud integral y reuniones grupales con un equipo interdisciplinario para facilitar una mejor preparación física y psíquica para su desempeño durante el embarazo, parto y puerperio,<sup>(24, 25, 26)</sup> los programas de consejería recomendados en las visitas prenatales no son obligatorios, en la mayoría de los casos no se lleva registro de asistencia, ni suelen estar dictados por un grupo interdisciplinario. Por ejemplo, **CANTERO** y cols.<sup>(27)</sup> indicaron una baja asistencia a los cursos de capacitación preparto (10 %) entre las mujeres que ingresan al Hospital Materno Infantil «Ramón Sardá» para la resolución de su parto. Esto constituye un abandono por parte de las instituciones, donde sólo reciben los servicios disponibles aquellas futuras madres que toman la iniciativa de participar en los programas ofrecidos. En consecuencia, en la mayoría de los casos son las mujeres bajo mayor riesgo social, y por ende con mayor necesidad de apoyo, las que no reciben estos servicios, incrementando así la brecha de disparidad en la atención. Existen, sin embargo, algunos programas de ayuda económica para madres embarazadas, por ejemplo, la Asignación Familiar por Prenatal que acompaña al Programa Sumar y brinda prestaciones gratuitas para el cuidado del embarazo y la primera infancia. La Asignación Familiar por Prenatal promueve el cumplimiento de los controles médicos establecidos al exigirlos como condición necesaria para recibir la ayuda económica.

Considerando la alta proporción de mujeres que no asisten a todas las visitas prenatales recomendadas, resulta de vital importancia favorecer y mantener el contacto durante todo el periodo prenatal. El Fichero Cronológico (FC) es un instrumento de gran utilidad para la programación de la atención, para la organización de distintas estrategias de captación de pacientes y la búsqueda activa de aquellas que abandonaron el control. Por su parte, la provincia de Buenos Aires propone una estrategia de turno programado, con fecha y horario definido, otorgado luego de cada consulta.

Otro de los instrumentos valiosos del sistema de salud en Argentina que favorece el cuidado perinatal es el carné perinatal (CP, también desarrollado por el SIP). El CP contiene la misma información que la HCP pero es entregado a las madres en caso de requerir atención de otros profesionales o centros de salud. La Libreta Sanitaria Materno Infantil del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires contiene adicionalmente información básica sobre el embarazo, parto, puerperio, lactancia materna, consejos de autocuidado y signos de alarma.<sup>(26)</sup>

De acuerdo a lo anterior, es claro que se cuentan con herramientas de seguimiento muy valiosas en nuestro país que aún pueden ser mejoradas y aprovechadas para alcanzar a las madres en situación de mayor riesgo biopsicosocial.

## **Parto y atención en la maternidad**

Desde el 2008, Argentina impulsa a nivel provincial la regionalización de la atención perinatal y la promoción de las maternidades seguras.<sup>(28, 29)</sup> La regionalización de la atención perinatal pretende coordinar los servicios

dentro de un área geográfica, asegurando que las mujeres y los recién nacidos de alto riesgo reciban la atención requerida en hospitales con las capacidades y las tecnologías adecuadas para asegurar cuidados óptimos. Lamentablemente, al día de hoy, aún existe un número importante de maternidades que no cumplen con las Condiciones Obstétricas y Neonatales Esenciales (56 % de los hospitales cumplían con CONE en 2010; en 2014 el 90,5 % de los partos fue en maternidades CONE) y ciertas provincias del país reportan que un 40 % de los partos que requieren atención en una institución de alta complejidad no reciben dicha atención.<sup>(30, 31)</sup>

A su vez, **BERNSTEIN** y **GILMORE**<sup>(32)</sup> en una evaluación externa de maternidades de alta complejidad encontraron que, a pesar de la existencia de normativas, muchos de los estándares no son cumplidos como consecuencia de bajos niveles de implementación y supervisión insuficiente. Han descrito también una importante desigualdad en la calidad de la atención en relación a las diferentes maternidades estudiadas.

En relación al cuidado integral y la contemplación de determinantes sociales durante el parto y puerperio inmediato en Argentina, existe una alta concientización acerca de la importancia de centrar el parto en las necesidades de la mujer y su familia<sup>(33, 25)</sup> que se encuentra acompañada por normativas como la Ley de Parto Humanizado y la Ley de Derechos del Paciente. Cabe destacar que las guías y recomendaciones de un gran número de centros de maternidad adhieren a los protocolos de MSCF, que reconoce a los padres y a la familia como protagonistas de la atención del recién nacido, estimula el respeto y la protección de los derechos de la madre y su hijo/a por parte de los miembros del equipo de salud, promueve la participación y colaboración del padre, la familia y la

comunidad en la protección y cuidado del embarazo y el recién nacido. Como consecuencia, se ha observado un incremento en el acompañamiento en el parto con los años, aunque lamentablemente continúa siendo bajo: sólo el 46,7 % de las mujeres que dan a luz en nuestro país están acompañadas por un familiar y la cifra es aún más preocupante en algunas regiones (e.g., provincia de BA interior, 33,2 %; CABA 35,4 %).<sup>(21)</sup>

Por su parte, RAMOS y cols.<sup>(34)</sup> estudiaron los problemas relacionados con la implementación de los protocolos de maternidades seguras y señalaron que la iniciativa MSCF se encuentra en una etapa temprana de implementación donde no todas las prácticas recomendadas han sido plenamente incorporadas en la práctica cotidiana. Los autores relacionan las dificultades en la adopción de modelos de organización y atención de la salud innovadores con la sobrecarga de trabajo, la falta de comunicación, barreras en la organización y actitudes derivadas de la inercia propia de los «usos y costumbres» institucionales, donde en muchos casos los trabajadores no ven a las nuevas prácticas como necesarias o deseables.<sup>(34)</sup>

A su vez, las intervenciones que resguardan los derechos de las usuarias en los servicios de salud continúan siendo escasas. A pesar de las legislaciones mencionadas y la elaboración de guías de recomendaciones, aun no se cuenta con un registro sistémico de la violencia obstétrica, ni hay mecanismos desarrollados para su prevención.<sup>(35)</sup> De acuerdo con encuestas realizadas por CORREA y cols. a personal de la salud, el maltrato obstétrico es resultado de la escasez de personal, la presencia de personal no capacitado en los turnos noche y fin de semana, ausencia de evaluación de desempeño y medidas disciplinarias, malas condiciones de trabajo que afectan el desempeño y fatiga. De acuerdo con CANEVARI

BLEDEL,<sup>(23)</sup> factores importantes son el desconocimiento por parte de los/as médicos/as de las leyes vigentes y las dificultades que existen para transformar la sensibilidad ética (i.e., la idea de lo que está bien y lo que está mal para quien tiene la responsabilidad de garantizar la ley). Resulta así evidente que aún hace falta trabajo para consolidar el compromiso de los integrantes de las instituciones para con la iniciativa MSCF.<sup>(34)</sup>

Muchas mujeres han compartido la sensación de abandono y de falta de cuidado una vez finalizado el evento obstétrico, donde la atención se desplaza y concentra principalmente en el/la niño/a.<sup>(23)</sup> Incluso, las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación en su página web para las nuevas madres antes de dejar la maternidad se encuentran destinadas solamente al cuidado del neonato .

La internación conjunta, promovida desde las MSCF y la ley de parto humanizado, presenta ventajas como la reducción de la interferencia en el proceso de creación del vínculo madre-hijo/a y la oportunidad de detección temprana de riesgos biológicos y sociales. Se recomienda aprovechar la estancia de la madre para profundizar en temas de educación sanitaria y puericultura.<sup>(25)</sup> Adicionalmente, como una estrategia de prevención y con el objetivo de acompañar de forma más integral al binomio madre-hijo, la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia (2013) aconseja realizar el consultorio de alta conjunta de madres y recién nacidos, dónde tres profesionales de la salud (un/a licenciado/a en obstetricia/enfermería/psicología/trabajo social, un médico tocoginecólogo y un neonatólogo) se reúnen con el binomio para darles el alta en forma conjunta. Se aconseja el llenado de la Historia Clínica y el Carnet Perinatal, certificando que los pacientes hayan recibido la información prevista sobre lactancia, cuidados post-parto y consejería en salud sexual y reproductiva. A la vez, se sugiere la utilización de este

espacio para consejería y la atención de dudas y consultas acerca de los cuidados de la madre y el recién nacido, para realizar la evaluación del riesgo socio sanitario, realizar la contrarreferencia al Primer Nivel de Atención y establecer los mecanismos de derivación en función del riesgo social detectado.

Sin embargo, la HCP no cuenta con una sección destinada para el alta conjunta, ni la evaluación de riesgo psicosocial, o la realización de derivaciones por riesgo psicosocial y/o contrarreferencias, indicando que el consultorio de alta conjunta de madres y recién nacidos no sólo no se presenta como un requisito fundamental, sino que tampoco se considera necesario llevar registro de su implementación. Resulta así una oportunidad perdida para conectar con la mujer y brindar apoyo integral a las puérperas. El único servicio de consejería postparto que se registra en HCP es el de salud sexual y reproductiva previa al alta. Los valores que presenta el SIP en su Segundo Informe<sup>(21)</sup> para el país indican que existe un gran cumplimiento de las consejerías de salud sexual y reproductiva (99 %) y provisionamiento de métodos anticonceptivos (MAC, 95 %), que podrían ser mera consecuencia de la presencia de un casillero en la HCP que debe ser llenado. De hecho, el Informe señala la notoria inconsistencia entre este indicador y las tasas de uso de MAC y la elevada prevalencia de embarazos no planificados, sugiriendo que el método utilizado actualmente para señalar la cobertura de la intervención en la HCP es insuficiente para dar cuenta de la calidad de dicha intervención. Además, datos provenientes de encuestas realizadas a adolescentes, contradicen los elevados índices de cobertura observados a través del llenado de la HCP. En este estudio sólo el 40 % de las mujeres recibió un MAC al egreso de la maternidad, y las que lo recibieron, no necesariamente recibieron el método de su preferencia.<sup>(36)</sup>



En cuanto a la lactancia materna (LM), las guías de expertos recomiendan concientizar a los profesionales de la salud mediante distintos cursos de capacitación, y elaborar una política donde estén normativizados los pasos a seguir frente a distintas situaciones. (e.g., la Iniciativa Hospital Amigo de la Madre y el Niño, HAMyN y la Iniciativa Centro de Salud Amigo de la Madre y el Niño, CSAMyN). La iniciativa HAMyN tiene más de veinte años de trayectoria en Argentina y tiene como objetivo trabajar sobre las barreras institucionales en las maternidades que pudieran dificultar el adecuado desarrollo y mantenimiento de la LM (Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia, 2018).<sup>(37)</sup> La CSAMyN es una iniciativa más reciente y local que pretende dar continuidad a la promoción y protección de la LM en los centros de salud (Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia).<sup>(37)</sup> Sin embargo, al día de hoy sólo se han certificado 66 hospitales que funcionan como maternidades y 21 centros y la mayoría de ellos tiene la certificación vencida (Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia, 2018).<sup>(37)</sup> De acuerdo con la Encuesta Nacional de Lactancia Materna (ENaLac) de 2017, un 61 % de las familias sostienen que recibió información durante alguno de los controles de salud prenatal o en curso preparto, el 36 % reconoció que recibió indicaciones justo antes o al momento del alta. El 66 % sostuvo que el personal de salud le explicó los beneficios de la lactancia durante la internación o al final de la misma (Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia).<sup>(37)</sup> La coordinadora del área de nutrición de la DINAMIA, Guadalupe Mangialavori, reconoce que aún se distinguen muchas prácticas del equipo de salud que requieren atención y podrían mejorarse, y que hay un importante trabajo por hacer en los hogares.

Son varios los trabajos que han identificado problemas en la implementación de prácticas validadas en Argentina (e.g., **KAROLINSKY** y cols.).<sup>(21)</sup> Entre las limitaciones se incluyen la falta de recursos, monitoreo y capacitaciones en servicio, una actitud negativa a cambios, y la falta de habilidades para llevar a cabo las nuevas prácticas.<sup>(38)</sup> Por ejemplo, **PIZZO** y cols.<sup>(39)</sup> sostienen que sólo el 55 % de las madres asistió al programa de lactancia materna y mencionan que el alta conjunta no se lleva a cabo por un grupo interdisciplinario. **RIVERA** y cols.<sup>(40)</sup> mostraron que una alta proporción de madres que reingresan a la maternidad no tienen conocimientos acerca del puerperio (77 %) ni de las posibles infecciones que podrían sufrir luego del alta conjunta (63 %), señalando las falencias en el proceso de alta conjunta en nuestro país. Estas fallas en la implementación de recomendaciones evidencian la necesidad de realizar evaluaciones de desempeño del personal de la salud, así como consultas acerca de la percepción de la mujer en cuanto a la calidad de la atención recibida mediante entrevistas y cuestionarios. Dichas evaluaciones resultan de gran importancia para la incorporación de cambios y mejoras en la prestación de servicios.

Por otra parte, algunos autores cuestionan distintos aspectos del alta conjunta. Por ejemplo, **ZAMBERLIN** y cols.<sup>(36)</sup> cuestionan que el alta conjunta sea el momento adecuado para ofrecer consejería en anticoncepción y entregar MAC dado que la situación físico-emocional vinculada a la reciente maternidad puede no generar las condiciones óptimas para asimilar toda la información y la pareja no suele estar presente para acompañar. Sugiere en cambio realizar visitas domiciliarias postparto/postaborto. A su vez, **MONTEBAN**<sup>(41)</sup> señala que el alta conjunta resulta insuficiente para apoyar a las madres durante la LM. Su estudio en NOA indicó que un alto porcentaje de madres comienza con LM pero que

su incidencia baja drásticamente al mes de edad y aún más a los 6 meses. Sostiene que este fenómeno afecta especialmente a los estratos sociales más bajos y que resulta necesario un acompañamiento sostenido en el tiempo para asegurar la continuidad de la LM (ver también, **BERRA y cols.**)<sup>(42)</sup> A su vez, la Secretaría de Gobierno de Salud presentó en 2019 datos preliminares de la Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud que indican que, si bien el 97 % de los niños iniciaron la lactancia materna, este porcentaje desciende paulatinamente hasta alcanzar el 45 % a los dos años de vida (edad hasta la que se recomienda continuar con la LM).

Resulta de particular importancia trabajar en el mantenimiento de un seguimiento y acompañamiento continuados para todas las madres, especialmente para aquellos casos de alto riesgo obstétrico y social, incluyendo la articulación con otros recursos de apoyo especializados en servicio social.

### **Visitas de control post-parto**

El Ministerio de Salud de la Nación (MSN) recomienda sólo dos visitas postparto para las madres; dos menos de lo que recomienda OMS.<sup>(4)</sup> De esta forma, se hace evidente —también en la Argentina— el importante desbalance entre el cuidado materno pre y postparto que se observa en muchos países.

Asimismo, a partir del periodo del puerperio precoz, la atención se fragmenta y la díada madre-hijo ya no es atendida conjuntamente por el mismo profesional de la salud. Esto en muchos casos desalienta la asistencia a los controles puerperales, ya que las madres suelen priorizar la atención médica del recién nacido.

Para asegurar la programación de las visitas postparto en Argentina se sugieren dos vías de contrarreferencia: la comunicación con las familias (apoyándose en el Carnet Perinatal que se lleva la madre) y el envío semanal al responsable del Primer Nivel de Atención de un listado de madres y bebés dados de alta para la búsqueda activa si no llegan a la consulta. De esta forma, resulta fundamental la correcta implementación de los ficheros cronológicos para la búsqueda activa de madres.<sup>(29)</sup>

Lamentablemente, no he encontrado registros oficiales de la proporción de mujeres que asisten a las visitas postparto en Argentina, lo que señala una negligencia del sistema de salud que falla en ocuparse de asegurar el cuidado a la madre en este periodo de gran vulnerabilidad. Un documento anexo de la Subsecretaría de Salud Comunitaria del MSN<sup>(43)</sup> sostiene que la cobertura de control puerperal es del 35 %. Resulta así evidente que hacen falta medidas adicionales para mejorar los sistemas de promoción del cuidado materno postparto, evaluaciones de cumplimiento de visitas y la búsqueda activa de las madres.

Para aquellas madres que llegan a la primera consulta postparto durante el puerperio precoz, su atención se enfoca en la salud física, haciendo hincapié en prevenir patologías puerperales prevalentes. Incluso, las recomendaciones del MSN en su página web para el periodo postparto materno sólo brinda información acerca de la salud física (e.g., vacunaciones necesarias, señales de alerta por las que se debe asistir a centro de salud u hospital y consejos acerca del retorno a la actividad sexual). Dado que todo lo que se menciona en la página web está centrado en la salud física, es posible que la nueva madre se vea desalentada a hacer otro tipo de preguntas en su visita postparto.

Durante el puerperio alejado se lleva a cabo la segunda visita postnatal cuya prioridad es reforzar acciones de promoción de la salud (e.g.,

prevención de cáncer génito-mamario, continuidad de la LM) y brindar asesoramiento sobre salud sexual y reproductiva con el objeto de promover un período intergenésico saludable.

De esta forma, los factores psicosociales durante el puerperio parecieran estar bastante desatendidos en Argentina, al igual que en otras partes del mundo. Resulta especialmente preocupante la desatención de la salud mental materna en este periodo de alta vulnerabilidad. La depresión postparto (DPP) tiene una prevalencia relativamente alta en Argentina, aunque sólo unos pocos trabajos publicados han estudiado la incidencia en nuestro país (17,8 %-37,2 %),<sup>(44, 45, 46)</sup> resaltando un potencial déficit en la identificación, el diagnóstico y la atención de mujeres puérperas que padecen DPP. De hecho, en otros países el nivel de detección permanece bajo debido a la escasa implementación de herramientas de diagnóstico. En el caso de Argentina, la HCP no incluye la evaluación de la depresión en la mujer en ningún momento durante el periodo perinatal. A pesar de que algunas guías de recomendaciones para el cuidado materno incluyen información al respecto y sugieren referir los casos a Servicio Social y/o Salud Mental, no son comunes las capacitaciones en servicio sobre salud mental en el periodo perinatal para los profesionales de la salud perinatal.

Entre los factores de riesgo relacionados con DPP en Argentina se encuentran la falta de apoyo social, la situación laboral, el nivel de educación, altos niveles de estrés, abuso doméstico, depresión prenatal, percepción de estrés social como por ejemplo una mala relación médico-paciente o falta de ayuda en el cuidado del niño/a.<sup>(45)</sup> Sin embargo, y a pesar del amplio reconocimiento del impacto de los determinantes sociales sobre la salud (e.g., BRAVEMAN y GOTTLIEB),<sup>(11)</sup> no he encontrado que

exista en Argentina un sistema organizado de derivaciones de acuerdo a necesidades económicas, sociales y/o emocionales.

Se han identificado múltiples consecuencias en las madres que no reciben tratamiento para DPP, incluidos problemas de peso, consumo de tabaco, alcohol y drogas ilícitas, problemas en relaciones sociales y de pareja, con la LM, depresión persistente, etc.<sup>(47)</sup> Además del importante efecto que la DPP tiene sobre la calidad de vida de las madres, el efecto sobre sus hijos suele también ser significativo. Hay evidencias de que los síntomas depresivos predicen la duración de la lactancia (DIAS y FIGUEREIDO)<sup>(48)</sup> y afectan el desarrollo cognitivo, psicológico y conductual del bebé (BRAND y BRENNAN).<sup>(49)</sup> El impacto de los problemas de salud mental sobre el bienestar materno, la LM y la salud del neonato pone de manifiesto la importancia del desarrollo de abordajes integrales en los que se trabajen no sólo aspectos informativos-educativos, sino también mecanismos de apoyo social, emocional y económico para las mujeres en condiciones de alto riesgo psico-social (MONTEBAN).<sup>(41)</sup> Resulta imperativo poner en práctica medidas de evaluación y tratamiento efectivo para reducir el impacto negativo de la DPP en mujeres y sus familias.

## Conclusiones sobre el cuidado integral materno en Argentina

- A pesar de las mejorías en los estimadores de la salud materno-infantil en Argentina (Sociedad Argentina de Pediatría y UNICEF),<sup>(50)</sup> la inequidad permanece como un problema crucial (González).<sup>(51)</sup> Los mejores indicadores en salud materna y del recién nacido se presentan entre las mujeres con mejor situación socio-económica y menor riesgo psico-social.

- Al igual que en otros países, existe una importante discrepancia entre las guías de recomendaciones y los servicios brindados. Existen numerosas guías de recomendaciones que son adecuadas y exhaustivas, pero lamentablemente son varios los trabajos que han identificado problemas en la implementación de normas y prácticas validadas científicamente.
- Las guías de recomendaciones para el cuidado materno muestran un elevado grado de concientización acerca de la importancia del cuidado integral materno considerando las necesidades intelectuales, emocionales, sociales y culturales de las mujeres. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se plantean detalles sobre la implementación de una atención integral que contemple los determinantes sociales de la salud, no se ofrecen capacitaciones en servicio, y/o no existen medidas de seguimiento y evaluación del accionar del personal de salud. En muchos casos se aconseja la intervención de grupos interdisciplinarios pero este servicio es brindado en raras ocasiones, principalmente debido a la escasez de recursos humanos disponibles. Cabe destacar que, dadas las frecuentes limitaciones de personal, la intervención de grupos interdisciplinarios no resulta un uso eficiente de los recursos humanos disponibles. A su vez, dada la percepción de una menor importancia del impacto que los riesgos psico-sociales tienen sobre la salud, ante la necesidad de optimizar recursos, los factores sociales resultan ser los más desatendidos.
- Evaluación de la atención e investigación: si bien el SIP-Gestión es una herramienta que ha brindado una importante sistematización de la atención materna y neonatológica y resulta de gran valor como herramienta de control de calidad y para informar la

necesidad de políticas públicas, la información recopilada y los indicadores utilizados resultan incompletos y a veces ineficientes. Existe una clara priorización de la salud física, restando importancia a los determinantes sociales de la salud. A su vez, son aquellos determinantes sociales o servicios de consejería que en mayor medida no son evaluados por el personal de la salud en la HCP o son evaluados incorrectamente (e.g., consejería en salud sexual y reproductiva). Resulta necesario incrementar la concientización acerca de la importancia de los determinantes sociales de la salud y la incorporación de evaluadores externos y entrevistas a la mujer acerca de la atención recibida.

- En particular hay una falta de articulación entre las necesidades psicosociales y los programas de seguimiento especiales y servicios asistenciales y de apoyo para las poblaciones de riesgo.
- El proceso de regionalización de la atención perinatal ha logrado importantes avances, pero aún falta profundizar el proceso de implementación. Resulta especialmente importante incrementar el conocimiento y la aceptación por parte de las madres acerca del funcionamiento de las redes de atención.
- Hace falta mejorar la búsqueda activa de madres que no atienden a los controles perinatales. Es prioritario continuar trabajando en la captación temprana de la embarazada, optimizando los controles durante el embarazo y el puerperio. Se han sugerido estrategias para evitar dejar en manos de la mujer embarazada y puérpera la responsabilidad de programar las visitas pre- y postnatales en el Primer Nivel de Atención a través de la búsqueda activa y la utilización del Fichero Cronológico. Aun así, la cobertura de control puerperal pareciera ser baja, una tendencia compartida con el resto del mundo.



- Acompañamiento materno postparto: Al igual que en otros países, y a pesar de ser una etapa de extrema vulnerabilidad para la mujer, el cuidado y seguimiento de la salud materna durante el cuarto trimestre se reduce considerablemente en comparación con los seguimientos durante el proceso gestacional. En Argentina se recomiendan sólo dos visitas postparto, en contraposición con las cuatro visitas que sugiere OMS. A su vez, la HCP no incluye evaluaciones psico-sociales luego del parto, ni registra evaluaciones de salud mental. Esto significa un abandono del cuidado materno por parte de las instituciones. Resulta de gran importancia mejorar el cuidado materno en el cuarto trimestre y concientizar al personal de la salud acerca de la importancia de asegurar la rehabilitación integral (bio-psico-social) de las púerperas, en particular aquellas con aborto espontáneo o muerte perinatal.
- Un alto porcentaje de madres dejan las maternidades habiendo iniciado la Lactancia Materna. Sin embargo, con el tiempo existe un considerable abandono de la LM, que pone de manifiesto la necesidad de un acompañamiento y apoyo continuados en el tiempo. Puede resultar muy valioso el acompañamiento en el hogar.
- Si bien existen políticas para el acompañamiento en la Planificación familiar, como la inclusión de la consejería en salud sexual y reproductiva en la HCP. Algunos estudios en el país han resaltado la importancia de continuar un apoyo sostenido en el tiempo, y brindar nuevas oportunidades a las madres para discutir opciones durante el periodo puerperal.
- Las guías elaboradas por grupos de expertos en el país reconocen la importancia del acompañamiento y apoyo social, en particular

el de la pareja, que la mujer necesita durante todo el periodo perinatal. Sin embargo, en Argentina la pareja sólo dispone de dos días de licencia por paternidad. Esto no sólo aísla a la mujer en su rol de madre, si no que favorece la concepción de que la madre es la cuidadora principal del recién nacido despreciando así el rol de las parejas, dificultado los vínculos con sus bebés, y desvinculándole de obligaciones parentales. Esto representa un nivel adicional de estrés, en especial para las madres que no cuentan con licencia paga por maternidad debido a que realizan sus trabajos en el ámbito laboral informal.

- La depresión perinatal y postparto se encuentran probablemente subestimadas en el país. No existe la utilización de medidas estandarizadas para su diagnóstico, y su evaluación no se contempla en la HCP.

## **Recomendación de programa de visitas post-parto en el hogar para Argentina y presentación de un modelo de visitas al hogar a escala poblacional**

Se han identificado fortalezas y debilidades en el cuidado materno en Argentina, reconociéndose oportunidades para mejorar, en particular en relación con el apoyo psico-social y el acompañamiento postparto. OMS recomienda las visitas al hogar o llamadas de seguimiento telefónicas por parte de personal capacitado para mejorar la atención materna durante el periodo postparto, lo que normalmente significa un gran avance en el cuidado integral.<sup>(4)</sup> Son muchos los beneficios que un acompañamiento de este tipo puede brindar a las madres argentinas y sus familias, especialmente durante el cuarto trimestre:

- Prevenir, diagnosticar y tratar la depresión postparto entre las mujeres que se encuentran bajo riesgo de desarrollar esta condición
- Acompañar y aconsejar en el cuidado del bebé
- Proveer apoyo a las madres durante la lactancia materna
- Ofrecer acompañamiento en cuanto a la planificación familiar
- Evaluar la situación del hogar, el nivel de acompañamiento social y violencia familiar
- Contactar a las familias con servicios y recursos que las familias pudieran necesitar como redes de apoyo social, asistencia psicológica, apoyo económico, cursos de capacitación para nuevos padres, etc.

Se presenta a continuación Family Connects (FC), un modelo de visitas al hogar desarrollado en Durham, North Carolina por la Universidad de Duke junto a colaboradores locales. FC ha sido validado por varios estudios a escala poblacional mostrando impactos positivos en las nuevas madres y sus familias.<sup>(20, 18, 12, 19)</sup> Los conocimientos obtenidos por este y otros programas implementados en otros países aportan las bases que permitirían diseñar un programa de visitas postparto en el hogar que responda a las necesidades particulares de nuestro país.

En una primera visita al hogar, una enfermera de FC:

- Brinda la posibilidad a las mujeres de discutir sus experiencias durante el parto teniendo en cuenta que aquellas que han perdido a su bebé pueden necesitar cuidado y apoyo adicionales. Es una excelente oportunidad para entablar un diálogo con la nueva madre, donde se prioriza la escucha activa y se responden preguntas.

- Hace un chequeo de salud del bebé y se asegura de que la mamá se esté recuperando bien del parto.
- Dependiendo de los intereses de las familias y sus necesidades, puede ayudar con el proceso de amamantar, proveyendo información acerca de guarderías, localizando clases y grupos de apoyos para padres, diagnosticando y ayudando a lidiar con depresión postparto, o con el aislamiento social, y/o la nueva dinámica familiar, etc.
- Realiza una pequeña introducción educativa acerca del cuidado integral postparto
- Hace un *screening* o Evaluación psicológica y de salud en doce áreas incluyendo: cuidado del niño/a (planes de cuidado, relación padres-niño/a, manejo del llanto), violencia/seguridad familiar (apoyo familiar, violencia familiar, maltrato en el pasado), salud mental y bienestar de los padres (depresión, ansiedad, abuso de sustancias, apoyo emocional), salud física (salud de los padres, del niño y planes de salud), etc. De acuerdo con la calificación obtenida en cada *screening*, se procede de la siguiente manera: 1 (bajo riesgo): no hay intervención; 2 (riesgo moderado): la enfermera hace una pequeña intervención acerca de ese tópico en 1-3 sesiones; 3 (riesgo alto): la enfermera usa herramientas motivacionales para incentivar a la familia a conectarse con recursos en la comunidad diseñados para abordar el tipo de riesgo identificado. No sólo hace la recomendación y promueve el contacto, sino que hace un seguimiento durante 2-3 visitas/llamadas telefónicas; 4 (riesgo inminente): la familia recibe una intervención de emergencia.
- Luego de 1 mes, se vuelve a contactar a la familia y se evalúa si nuevas intervenciones son necesarias

Las enfermeras que realizan las visitas al hogar reciben un entrenamiento especializado que les permite mantener un alto grado de adhesión a los protocolos del programa. A su vez, la adherencia al programa es evaluada periódicamente por expertos independientes. También se llevan a cabo reuniones semanales para la discusión de casos y consultas con otras enfermeras del programa.

FC le provee a las enfermeras una base de datos exhaustiva que incluye todos los servicios sociales disponibles en la comunidad organizados por categorías. De esta forma se logra una mejor administración de los servicios y recursos disponibles, ya que se logran concentrar en las familias con mayores necesidades. Entre los tipos de recursos que se recopilan se encuentran: asistencia de seguro médico, salud mental, servicios de guardería, acceso a pañales, servicios de inmigración, asistencia legal, búsqueda de trabajo, ayuda con comida, proveedor médico materno, clases para padres, ropa/abrigo, grupos de apoyo para padres, servicios para el uso de sustancias, refugios para personas sin hogar, servicios de violencia doméstica, etc.

A partir de la experiencia obtenida durante la implementación de FC, se descubrió que, para poder ser implementado a escala de población con alta fidelidad y altos niveles de enrolamiento y retención, un programa debe ser:

- De corto tiempo, de bajo costo, propiedad de la comunidad y alineado con los servicios disponibles en la comunidad.
- Universal, de forma tal que las familias no sientan que su participación los estigmatiza como «pobres» o como de «alto riesgo» y para maximizar la aceptación comunitaria.
- Eficiente al usar los recursos disponibles en la comunidad. FC involucra a todas las familias, pero enseguida identifica

necesidades y concentra los recursos en las familias que más los necesitan.

Como resultado de la participación en el programa de visitas al hogar de FC, las familias sufren un 45 % menos de investigaciones por parte de los servicios de protección de menores,<sup>(18)</sup> las madres reportan una menor prevalencia de posible ansiedad clínica (18,2% vs 25,9 %)<sup>(18)</sup> y se ve incrementada la asistencia a los controles postparto (90,3 % vs 83,8 %). Finalmente se encontró que las familias que participan del programa necesitan recurrir menos a las salas de emergencias, resaltando el valor preventivo de la estrategia. Se estima que, por cada dólar invertido en el programa, se ahorran tres en gastos de emergencia (FC).

## **Consideraciones para la implementación de visitas al hogar/llamadas telefónicas postparto en Argentina**

Resulta de gran importancia fortalecer el compromiso con el cuidado materno integral y centrado en la mujer durante el cuarto trimestre en nuestro país. No sólo hace falta una mayor concientización acerca de la importancia de los determinantes sociales de la salud, sino que es necesario incrementar el apoyo a la madre puérpera acercándose a su hogar. De esta forma se evita dejar a la mujer, ya de por sí sobrecargada de responsabilidades, la obligación de programar sus citas postnatales. El seguimiento mediante visitas al hogar, una alternativa bien recibida por las madres, ha demostrado ser efectiva en otros países y podría tener un importante impacto positivo en la Argentina. De hecho, las madres argentinas han expresado interés en recibir apoyo por mensaje de texto y llamadas telefónicas durante la etapa perinatal.<sup>(52)</sup> Quizás una opción más

viable para la Argentina sea la implementación del seguimiento por vía telefónica, implementada recientemente en varios países durante la pandemia de SARS-CoV-2.

Las principales ventajas que la implementación de llamadas telefónicas en el cuarto trimestre podría tener en el país son el incremento en la detección de situaciones de riesgo sociosanitario y la oportunidad de brindar un seguimiento y apoyo integral y continuado centrado en la mujer. A su vez, promocionaría la asistencia a las visitas postparto en el Primer Nivel de Atención; y a partir de la optimización en la utilización de los servicios asistenciales disponibles, se podría facilitar el acceso a la atención especializada y las redes de apoyo en base a las necesidades maternas. Un programa de este tipo podría brindar también la oportunidad de consultar a las mujeres acerca de la atención recibida en el país, lo que permitiría potencialmente mejorar los servicios y la calidad de la atención materna en los establecimientos de salud.

Se recomiendan los programas universales (que alcanzan a toda la población) debido principalmente a dos claras ventajas sobre aquellos que están destinados a poblaciones de riesgo. En primera instancia, todas las mujeres durante el periodo perinatal, y sin importar su situación económica y social, se encuentran en una situación de grandes cambios que pueden tener importantes impactos en la salud física y mental. En segundo lugar, los planes universales no estigmatizan ni discriminan a las mujeres en condición de riesgo biopsicosocial. Las llamadas telefónicas postparto permitirían alcanzar a todos los sectores de la población, incluyendo a aquellos más vulnerables, aislados espacialmente o en lugares de difícil acceso para realizar una visita al hogar.

Es importante tener en cuenta los desafíos que se enfrentan al intentar implementar un programa a escala de toda la población. Normalmente, las

tasas de penetración y retención en los programas universales son bajas, así como su calidad y los niveles de fidelidad.<sup>(20, 53)</sup> De esta forma, resulta de extrema importancia asegurar un elevado compromiso por parte del personal de salud encargado de las visitas al hogar/llamadas telefónicas, reconociendo el impacto que pueden tener sobre las madres. Asimismo, será necesario realizar controles y monitoreos de calidad de la intervención. Los visitadores deben enfocarse en que la visita resulte una experiencia placentera y de empoderamiento que garantice la aceptación del programa por parte de las madres. Para esto son primordiales las actitudes amistosas y positivas que establecen relaciones de confianza y la utilización de un enfoque basado en las fortalezas de las madres, donde se evitan las críticas y se focaliza en los aspectos positivos a partir de los cuales se puede construir.<sup>(54)</sup>

Para asegurarse de contactar a todas las nuevas madres, un momento ideal para coordinar la primera llamada telefónica es el alta conjunta, donde simultáneamente se puede entregar en mano y enviar por email o texto información que será útil para las familias durante el periodo postparto. Este primer contacto debe considerarse parte de la atención médica provista por el hospital para incrementar la aceptación del programa de visitas al hogar. En Argentina, las llamadas telefónicas pueden estar a cargo de Licenciadas obstétricas. De hecho, **SALSA** y **MARIN** (2015) reconocen las ventajas que el acompañamiento de las licenciadas obstétricas durante los periodos pre y postparto podría brindar a las madres. Las licenciadas obstétricas se encuentran preparadas para el diagnóstico de patologías y el acompañamiento del binomio, y solo sería necesario llevar a cabo capacitaciones específicas para conducir los protocolos de un nuevo programa de visitas al hogar/llamadas telefónicas.



Si bien este capítulo trató más específicamente de las ventajas de las visitas al hogar/llamadas telefónicas en la salud materna postparto, muchos estudios han señalado sus beneficios durante el periodo prenatal. Dado que en Argentina un alto porcentaje de mujeres no asiste a todos los controles prenatales recomendados, las visitas al hogar podrían ayudar a incentivar a estas mujeres a asistir a las visitas en las instituciones. Adicionalmente podrían aportar apoyo psico-social complementario desde etapas tempranas de gestación, y favorecer discusiones acerca de los derechos de la mujer, lo que contribuiría a mejorar la atención integral de la mujer durante todo el periodo perinatal y una mejor preparación para el parto. Finalmente, las visitas al hogar podrían promover la aceptación de programas nacionales, como el de regionalización de la atención perinatal, a través de la introducción y descripción de los programas, señalando su importancia para asegurar que todas las mujeres puedan acceder a una atención segura de acuerdo a sus necesidades.

## Bibliografía

- (1) SPELKE B, WERNER E. The fourth trimester of pregnancy: committing to maternal health and well-being postpartum. *R I Med J*. 2018;101(8):30-3.
- (2) TULLY KP, STUEBE AM, VERBIEST SB. The fourth trimester: a critical transition period with unmet maternal health needs. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):37-41. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.032>>
- (3) MCKINNEY J, KEYSER L, CLINTON S, PAGLIANO C. ACOG Committee Opinion No. 736: optimizing postpartum care. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):784-785. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002633>>
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Postnatal Care for Mothers and Newborns, 2015. <<https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/nbh/brief-postnatal-care-for-mothers-and-newborns-highlights-from-the-who-2013-guidelines.pdf>>

- (5) PEAHL AF, NOVARA A, HEISLER M, DALTON VK, MONIZ MH, SMITH RD. Patient preferences for prenatal and postpartum care delivery: a survey of postpartum women. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1038-1046. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003731>>
- (6) CHAUDRON LH. Postpartum Depression: what pediatricians need to know. *Pediatr Rev.* 2003;24(5):154-161. <<https://doi.org/10.1542/pir.24-5-154>>
- (7) FISHER J, MELLO MC, PATEL V, RAHMAN A, TRAN T, HOLTON S, HOLMES W. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low-and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2012;90:139-149. <<https://doi.org/10.2471/blt.11.091850>>
- (8) HALBREICH U, KARKUN S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2006;91(2-3):97-111. <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.051>>
- (9) ROWAN PJ, DUCKETT SA, WANG JE. State mandates regarding postpartum depression. *Psychiatr Serv.* 2015;66(3):324-328. <<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300505>>
- (10) SEEHUSEN DA, BALDWIN LM, RUNKLE GP, CLARK G. Are family physicians appropriately screening for postpartum depression? *J Am Board Fam Pract.* 2005;18(2):104-112. <<https://doi.org/10.3122/jabfm.18.2.104>>
- (11) BRAVEMAN P, GOTTLIEB L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep.* 2014;129(1\_suppl2):19-31. <<https://doi.org/10.1177/00333549141291s206>>
- (12) DODGE KA, GOODMAN WB. Universal Reach at Birth: Family Connects. *The Future of Children.* 2019;29(1):41-60.
- (13) JANSSON A, SIVBERG B, LARSSON BW, UDÉN G. First-time mothers' satisfaction with early encounters with the nurse in child healthcare: home visit or visit to the clinic? *Acta Paediatr.* 2002;91(5):571-577. <<https://doi.org/10.1080/080352502753711713>>
- (14) ESCOBAR GJ, BRAVEMAN PA, ACKERSON L, ODOULI R, COLEMAN-PHOX K, CAPRA AM, WONG C, LIEU TA. A randomized comparison of home visits and hospital-based group follow-up visits after early postpartum discharge. *Pediatrics.* 2001;108(3):719-727. <<https://doi.org/10.1542/peds.108.3.719>>
- (15) HOROWITZ JA, MURPHY CA, GREGORY K, WOJCIK J, PULCINI J, SOLON L. Nurse home visits improve maternal/infant interaction and decrease severity of postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2013;42(3):287-300. <<https://doi.org/10.1111/1552-6909.12038>>

- (16) TEL H. Effects of home visits and planned education on mothers' postpartum depression and quality of life. *J Clin Exp Inv.* 2018;9(3):119-125. <DOI:10.5799/jcei.458759>
- (17) MANNAN I, RAHMAN SM, SANIA A, SERAJI HR, ARIFEEN SE, WINCH PJ, DARMSTADT GL, BAQUI A. Can early postpartum home visits by trained community health workers improve breastfeeding of newborns? *J Perinatol.* 2008;28(9):632-640. <<https://doi.org/10.1038/jp.2008.64>>
- (18) DODGE KA, GOODMAN WB, BAI Y, O'DONNELL K, MURPHY RA. Effect of a community agency-administered nurse home visitation program on program use and maternal and infant health outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1914522. <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14522>>
- (19) GOODMAN WB, DODGE KA, BAI Y, O'DONNELL KJ, MURPHY RA. Randomized controlled trial of Family Connects: Effects on child emergency medical care from birth to 24 months. *Dev Psychopathol.* 2019;31(5):1863-1872. <<https://doi.org/10.1017/s0954579419000889>>
- (20) DODGE KA, GOODMAN WB, MURPHY RA, O'DONNELL K, SATO J, GUPTILL S. Implementation and randomized controlled trial evaluation of universal postnatal nurse home visiting. *Am J Public Health.* 2014;104(S1):S136-S143. <<https://doi.org/10.2105/ajph.2013.301361>>
- (21) KAROLINSKI A, MICONE P, MERCER R, GIBBONS L, ALTHABE F, BELIZÁN JM, MESSINA A, LAPIDUS A, CORREA A, TADDEO C, LAMBRUSCHINI R, ET AL. Evidence-based maternal and perinatal healthcare practices in public hospitals in Argentina. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105(2):118-22. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.01.003>>
- (22) ALEMAN A, DE MUCIO B, DURÁN P, FESCINA RH, MARTÍNEZ G, MAINERO L, RUBINO M, SERRUYA SJ. Sistema Informático Perinatal (SIP): historia clínica perinatal: instrucciones de llenado y definición de términos. 2a. ed. Montevideo: CLAP/SMR; 2017.
- (23) CANEVARI BLEDEL C. Cuerpos enajenados: experiencias de mujeres en una maternidad pública. En: *Cuerpos enajenados: experiencias de mujeres en una maternidad pública*, 2011 (pp. 165-165).
- (24) DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD MATERNO INFANTIL. Preparación Integral para la Maternidad: Guía para el trabajo de equipos de salud interdisciplinarios. Ministerio de Salud y Ambiente. Argentina, 2007.
- (25) URANGA A, URMAN J, LOMUTO C, MARTÍNEZ I, WEISBURD MJ, GARCÍA O, GALIMBERTI D, QUEIRUGA M. Guía para la atención del parto normal en maternidades centradas en la familia. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. 2004.

- (26) RAINIERI F, FARITANO MJ, BONOTTI A. Guía de procedimientos para el control del embarazo y la atención del parto y puerperio de bajo riesgo. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Dirección de maternidad, infancia y adolescencia. 2012.
- (27) CANTERO A, FIURI L, FURFARO K, JANKOVIC MP, LLOMPART V, SAN MARTÍN ME. Acompañamiento en sala de partos: regla o excepción. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*. 2010;29(3):108-112.
- (28) SPERANZA AM, KURLAT I. Regionalización del cuidado perinatal: una estrategia para disminuir la mortalidad infantil y la mortalidad materna. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2011;2(7):40-42.
- (29) SIMIONI AT, LLANOS O, ROMERO M, RAMOS S, BRIZUELA V, ABALOS E. Regionalización de la atención materna perinatal en la provincia de Santa Fe, Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2017;41:e38.
- (30) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Regionalización de la atención perinatal en la Argentina. Barreras, experiencias y avances en el proceso de Regionalización Perinatal, 2018.
- (31) Estrategia para la disminución de la morbimortalidad materno infantil: Regionalización perinatal. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia Subsecretaría de Medicina Comunitaria, Maternidad e Infancia 37º Congreso Argentino de Pediatría. 2015.
- (32) BERNZTEIN RG, GILMORE CM. Calidad y seguridad de maternidades públicas Argentinas de mayor complejidad. Resultados de evaluaciones externas. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2017;8(31):27-33.
- (33) URIBURU G, MERCER R, ROMERO M, ZAMBERLIN N, HERRERO B. El modelo de maternidad centrada en la familia: experiencia del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá: estudio de buenas practicas. En: *El modelo de maternidad centrada en la familia: experiencia del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá: estudio de buenas prácticas*, 2008 (pp. 59-59).
- (34) RAMOS S, ROMERO M, ORTIZ Z, BRIZUELA V. Maternidad Segura y Centrada en la Familia: la cultura organizacional de maternidades de la provincia de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(6):510-518.
- (35) CORREA M, KLEIN K, VASQUEZ P, WILLIAMS CR, GIBBONS L, CORMICK G, BELIZAN M. Observations and reports of incidents of how birthing persons are treated during childbirth in two public facilities in Argentina. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;158(1):35-43. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.13938>>

- (36) ZAMBERLIN N, KELLER V, ROSNER M, GOGNA M. Adopción y adherencia al uso de métodos anticonceptivos posevento obstétrico en adolescentes de 14-20 años. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2017;8(32):26-33.
- (37) DIRECCIÓN NACIONAL DE MATERNIDAD, INFANCIA Y ADOLESCENCIA. Situación de la Lactancia Materna en la Argentina Informe. 2018.
- (38) KAROLINSKI A, MAZZONI A, BELIZÁN JM, ALTHABE F, BERGEL E, BUEKENS P. Lost opportunities for effective management of obstetric conditions to reduce maternal mortality and severe maternal morbidity in Argentina and Uruguay. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;110(2):175-180. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.05.002>>
- (39) PIZZO CG. Consultorio de puerperio y lactancia: un lugar para toda la familia. XV Congreso Nacional de FORA «Obstétric@s abriendo caminos, marcando la diferencia», 4 y 5 de mayo de 2018, Catamarca.
- (40) RIVERA YJ, SÁNCHEZ LB, VALENCIA JG. Reingreso de puérperas adolescentes/adultas por infecciones prevenibles en etapa del alta conjunta (Tesis doctoral, Universidad Nacional de Cuyo. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Enfermería).
- (41) MONTEBAN MF. Factores asociados con la lactancia materna en madres concurrentes a servicios de Atención Primaria en Salud en el NOA. *Cuadernos de la Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales de la Universidad Nacional de Jujuy*. 2018;(54):191-212.
- (42) BERRA S, SABULSKY J, RAJMIL L, PASSAMONTE R, PRONSATO J, BUTINOF M. Correlates of breastfeeding duration in an urban cohort from Argentina. *Acta Paediatr*. 2003;92(8):952-957. <<https://doi.org/10.1080/08035250310004216>>
- (43) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Maternidad e infancia. Salud comunitaria, 2008. <<https://www.msal.gob.ar/images/stories/cofesa/2008/acta-03-08/anexo-10-03-08.pdf>>
- (44) MATHISEN SE, GLAVIN K, LIEN L, LAGERLØV P. Prevalence and risk factors for postpartum depressive symptoms in Argentina: a cross-sectional study. *Int J Womens Health*. 2013;5:787-793. <<https://doi.org/10.2147/ijwh.s51436>>
- (45) PHAM D. The prevalence of postpartum depressive symptoms in women from a public maternity hospital in Tucumán, Argentina at 4 weeks postpartum (Tesis doctoral).
- (46) ROZIC PR, SCHVARTZMAN JA, PAOLINI CI, GADOW A, CALVO DA, PAESANI F, PIECZANSKI P, VÁZQUEZ GH, LOLICH M, KRUPITZKI HB. Detección de síntomas depresivos durante el

postparto inmediato y el seguimiento a largo plazo: estabilidad temporal y factores asociados. *Revista Argentina de Psiquiatría*. 2012;23:409-417.

- (47) SLOMIAN J, HONVO G, EMONTS P, REGINSTER JY, BRUYÈRE O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health*. 2019;15:1745506519844044. <<https://doi.org/10.1177/1745506519844044>>
- (48) DIAS CC, FIGUEIREDO B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2015;171:142-154. <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.022>>
- (49) BRAND SR, BRENNAN PA. Impact of antenatal and postpartum maternal mental illness: how are the children? *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52(3):441-455. <<https://doi.org/10.1097/grf.0b013e3181b52930>>
- (50) SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA Y UNICEF. Salud materno infanto juvenil en cifras. Argentina, 2017.
- (51) GONZÁLEZ R. Salud materno-infantil en las américa. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010;75(6):411-421. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000600011>>
- (52) CORMICK G, KIM N, RODGERS A, GIBBONS L, BUEKENS PM, BELIZÁN JM, ALTHABE F. Interest of pregnant women in the use of SMS (short message service) text messages for the improvement of perinatal and postnatal care. *Reproductive Health*. 2012;9:9 <<http://www.reproductive-health-journal.com/content/9/1/9>>
- (53) MCPHERSON R, HODGINS S. Postnatal home visitation: lessons from country programs operating at scale. *J Global Health*. 2018;8(1):010422. <<https://doi.org/10.7189/jogh.08.010422>>
- (54) ASTON M, PRICE S, ETOWA J, VUKIC A, YOUNG L, HART C, MACLEOD E, RANDEL P. The power of relationships: Exploring how public health nurses support mothers and families during postpartum home visits. *J Fam Nurs*. 2015;21(1):11-34. <<https://doi.org/10.1177/1074840714561524>>
- (55) DIRECCIÓN NACIONAL DE MATERNIDAD E INFANCIA. Recomendaciones para la Práctica del Control preconcepcional, prenatal y puerperal, 2013. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-practica-del-control-preconcepcional-prenatal-y-puerperal>>





**V. EJE**

**PSICOSOCIOCULTURAL**



# Derechos de la mujer en tiempos del COVID-19

**AGOSTINA CURCIO**

DIRECCIÓN DE RELACIONES INTERNACIONALES  
FACULTAD DE DERECHO Y CIENCIAS SOCIALES (UNLP)

## Resumen

La pandemia de COVID-19 ha generado la emergencia sanitaria en varios países alrededor del globo. Sin embargo, su impacto no sólo se dio en el sistema de atención primaria de la salud, sino también en el ejercicio de variados derechos que se vieron afectados con motivo de los aislamientos dispuestos por los gobiernos. Este capítulo propone analizar el incremento de la violencia de género, el abordaje de la ESI y la distribución de recursos vinculados a la salud sexual y reproductiva desde marzo de 2020, todo ello a la luz de las recomendaciones de organismos internacionales en vistas de mitigar riesgos que vayan en detrimento de prerrogativas fundamentales.

## Palabras clave

Violencia de género; derechos de las mujeres; salud sexual y reproductiva; ESI; COVID-19.

## A modo de introducción

Los derechos de la mujer, en realidad, son derechos humanos sumamente variados, pues incluyen varios aspectos de la vida: la salud, el acceso a servicios de atención médica, la planificación de la familia, la educación, la participación política, el bienestar económico, el no ser objeto de violencia, entre otros. Todas estas prerrogativas son reconocidas y protegidas a nivel nacional e internacional. En Argentina, gozan de jerarquía constitucional al estar contenidas en tratados internacionales como el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, y la **Convención sobre la Eliminación de todas las Formas de Discriminación contra la Mujer** (conocida como CEDAW por sus siglas en inglés), que han sido incorporados al art. 75 inc. 22 de la Constitución Nacional en la reforma del año 1994. Particularmente la CEDAW expresa los valores de equidad, dignidad e igualdad como pilares básicos en los que se fundamentan los principios que enuncia. Así, exhorta a los Estados a adoptar medidas que modifiquen patrones socioculturales arraigados en la idea de supuesta inferioridad o en estereotipos femeninos, e implementen políticas que garanticen el «reconocimiento de la responsabilidad común de hombres y mujeres en cuanto a la educación y al desarrollo de sus hijos» (art. 5 inc. B).

En ese sentido, estos instrumentos internacionales reconocen la paridad entre hombres y mujeres en la consolidación de derechos; y el disfrute, en la mayor medida posible, de salud física y mental, junto con la obligación de los Estados de crear condiciones que garanticen asistencia médica. Vale destacar que el reconocimiento de derechos de las mujeres no se agota sólo en ello, sino que abarca la igualdad en las prerrogativas fundamentales civiles, políticas, económicas, sociales y culturales; entre ellas el derecho a la educación y capacitación profesional en igualdad de

condiciones, a las mismas oportunidades de empleo, a participar en todos los aspectos de la vida cultural y a beneficiarse de programas de seguridad social.

En línea con ello, la Convención Interamericana para Prevenir, Sancionar y Erradicar la Violencia contra la Mujer (Convención de Belém do Pará), ratificada por nuestro país en el año 1996, consagra el derecho a una vida libre de violencia. Vale destacar que, en su artículo 2, expresamente establece la protección contra violencia física, sexual y psicológica; y recoge las prerrogativas de integridad física, psíquica y moral, libertad y seguridad personal, además de dignidad inherente a la persona. En ese sentido, insta a los Estados a prevenir, proteger, investigar y sancionar toda violación a los derechos humanos.

La normativa mencionada se enfoca también en la tutela judicial efectiva, al mencionar el «derecho a un recurso sencillo y rápido ante los tribunales competentes, que la ampare contra actos que violen sus derechos» (artículo 4 inc. G). De esta forma, los Estados signatarios se comprometen a llevar adelante procesos judiciales justos y eficaces, que incluyan medidas de protección a las víctimas, como así también mecanismos de compensación o resarcimiento. Siguiendo esta línea, el Protocolo Facultativo de la CEDAW protege a las mujeres en el ejercicio de sus derechos, ya que habilitó la vía recursiva internacional cuando las instancias procesales internas no resulten efectivas.

En materia de legislación local, se han logrado importantes conquistas en las últimas décadas referidas a la salud integral de la mujer. Una de las más recientes es la incorporación, de forma explícita, del derecho a la salud sexual y reproductiva en Código Civil y Comercial de la Nación, regulando las técnicas de reproducción asistida. No sólo se le dio un marco legal, sino que incluyó la obligación de los centros de salud de

recabar el consentimiento libre e informado de quienes se someten a estos procedimientos. En este mismo orden de ideas, la Ley 25.929 vigente desde 2004 garantiza la cobertura —por parte de las obras sociales— de prestaciones relacionadas con el embarazo, el trabajo de parto, el parto y el postparto. Ello incluye la libertad de elección de las diversas intervenciones médicas y evitar, dentro de las posibilidades, prácticas invasivas; como así también recibir información sobre la evolución del parto y la preservación de la intimidad durante todo el proceso asistencial. Es importante remarcar que esta ley fue reglamentada once años después de su entrada en vigor mediante el decreto 2.035/15, que agregó una serie de disposiciones pormenorizadas tendientes a regular de forma amplia el derecho de la mujer a encontrarse acompañada por personas de su confianza durante todo el trabajo de parto.

Por su parte, la Ley 25.673 establece desde 2002 el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, cuyo objetivo principal es garantizar la adopción de decisiones libres de discriminación, coacciones o violencia, además de prevenir embarazos no deseados y las enfermedades de transmisión sexual. En ese sentido, la normativa hace hincapié en la capacitación de educadores en materia de procreación responsable y la promoción de espacios de reflexión en la comunidad sobre esta temática, además del suministro de métodos anticonceptivos a quienes lo soliciten.

Sin embargo, desde marzo del 2020 en adelante, algunas de estas prerrogativas se vieron afectadas con motivo de la expansión del COVID-19. Muchas mujeres han visto obstaculizado su ejercicio, e incluso cercenado su derecho. Tanto la ONU como los gobiernos de los distintos países afectados por la pandemia han puesto de relieve esta situación y han adoptado medidas para evitarlo.

## Violencia de género

*Estadísticas en Argentina y el mundo: el aumento de violencia de género desde febrero/marzo de 2020 con motivo del aislamiento social preventivo y obligatorio. Obstáculos en el ejercicio de los derechos.*

La Comisión Interamericana de Derecho Humanos (CIDH) ha reconocido que, en América Latina, pese a los grandes esfuerzos en materia de legislación positiva, aun no se ha podido «lograr el pleno respeto y la protección de sus derechos fundamentales, en un contexto de violencia y discriminación estructural contra ellas, que se caracteriza por altas tasas de homicidios por razón de género, desapariciones, acoso y violencia sexual».<sup>(1)</sup> Según fuentes oficiales, «una mujer es asesinada cada 2 horas en América Latina. En México, entre el año 2019 y 2020, al menos 1.227 mujeres han desaparecido, mientras que en Colombia cada 30 minutos una mujer es víctima de violencia sexual».<sup>(1)</sup> Vale destacar que este flagelo no se agota en el daño físico, ya que existen numerosas manifestaciones que incluyen el maltrato psicológico provocado a la mujer que se materializa en amenazas y/o privación arbitraria de libertad. Esta realidad, sin dudas, atenta no sólo contra el derecho a vivir una vida libre de violencia, sino también contra su derecho a la igualdad y a la no discriminación.

En el contexto global que hemos atravesado durante los primeros meses de la pandemia por COVID-19, en el que un gran porcentaje de la población mundial se encontraba confinada, las estadísticas mundiales han demostrado un sensible aumento de la violencia de género. Sucede que permanecer en el hogar reduce riesgos de contagio de SARS-CoV-2; pero para miles de mujeres ello no significa estar más seguras, ya que puede implicar un incremento en el riesgo de sufrir violencia, al encontrarse aisladas con quienes son —o pueden convertirse— en

agresores. El Observatorio de Femicidios de la Defensoría del Pueblo de la Nación<sup>(10)</sup> reveló que desde que inició el aislamiento social preventivo y obligatorio y hasta el 31 de diciembre de 2020, se cometieron 219 asesinatos —en su mayoría fueron en las viviendas de las víctimas—. Vale destacar que la agresión a la mujer no sólo es física, sino también psíquica, recibiendo hostigamientos de todo tipo.

De acuerdo a publicaciones realizadas por ONU, desde marzo de 2020, Francia, Singapur y Chipre han reportado un 30 % más de casos de violencia de género, mientras que en Argentina el incremento ha sido de 35 %. Sin embargo, estos porcentajes sólo corresponden a denuncias registradas, por lo que se estima que puede ser aún mayor si se contabilizan aquellas mujeres que no han tenido acceso a líneas de ayuda o a poder efectuar formalmente la denuncia. Como señala la ONU, en tiempos de restricciones a la movilidad, se dificulta el acceso a asociaciones civiles u organizaciones que respaldan los derechos de la mujer para recibir asesoramiento. Además, la brecha digital hace que muchas mujeres no tengan acceso a internet o a PC/celular, o que incluso, teniéndolo, no puedan utilizarlo porque están siendo vigiladas por su agresor.

Por otra parte, la pandemia ha exacerbado las desigualdades existentes que afectan a las mujeres. En Argentina,

la Encuesta Permanente de Hogares destaca que, mientras las mujeres dedican 6,4 horas diarias a las tareas del hogar, los hombres sólo lo hacen 3,4 horas. A ello, debe sumarse que el 84 % de los hogares monoparentales están a cargo de mujeres, lo que refuerza aún más esa sobrecarga.<sup>(2)</sup>

En ese contexto, las condiciones de aislamiento dispuestas por los gobiernos favorecieron un exceso de trabajo doméstico y responsabilidades del hogar para ellas, que incluyó mayor dedicación al

cuidado y acompañamiento escolar de los hijos. Estas exigencias repercuten en la salud física y psicológica de la mujer que no sólo debe hacer frente a estas obligaciones, sino también a la relacionadas con su trabajo profesional. Tal como reconoció la gerente de programas ONU Mujeres en Brasil,

la pandemia tuvo un impacto muy fuerte en la condición de vida de las mujeres. Son ellas las que más sienten los efectos de las crisis sanitarias y son las que más tiempo llevan para recuperar los niveles de condición de vida pre-crisis.<sup>(3)</sup>

Además, debemos recordar que suelen estar expuestas a condiciones laborales de mayor precariedad e informalidad, lo que las hace aún más vulnerables. Las mujeres siguen enfrentando brechas salariales de hasta un 28 % en comparación con sus pares masculinos<sup>(4)</sup> y no poseen el espacio que debieran en las mesas de toma de decisión en materia de salud —aspecto que resulta de especial relevancia en escenarios pandémicos—, al componer tan sólo el 25 % de los puestos de liderazgo.<sup>(5)</sup>

Sin dudas, todo lo mencionado representa un flagelo a nivel mundial y deja al descubierto una de las problemáticas más difíciles de resolver en el siglo XXI.

## Medidas implementadas en Argentina y recomendaciones de la ONU

La Suprema Corte de la provincia de Buenos Aires —mediante Resolución 12/2020—<sup>1</sup> resolvió con rapidez prorrogar todas las medidas cautelares o de protección que habían sido dictadas por situaciones de

---

<sup>1</sup> La Resolución SCBA 12/2020 ha sido prorrogada en varias oportunidades de forma sucesiva hasta el 3 de mayo de 2021.

violencia familiar o de género, antes del comienzo de la pandemia. Esto implicaba que, hasta que la situación sanitaria se normalizara, continuarían en forma automática las exclusiones del hogar, prohibiciones de acercamiento, perímetros de exclusión, otorgamiento de dispositivos de alerta, etc. en las diferentes causas judiciales. El argumento del máximo tribunal provincial para disponer la medida se basaba en garantizar el acceso a la justicia, la vida y la integridad de quienes resultaban más vulnerables.

Asimismo, mediante la resolución citada, la SCBA flexibilizó el medio de notificación y comunicación entre los Juzgados de Familia y las comisarías de la región, respecto de la recepción de las denuncias: a partir de ese momento podían efectuarse por cualquier medio telemático, incluso mediante la aplicación WhatsApp.

Otra medida adoptada con acierto fue la apertura de canales de denuncia. No solo la línea 144 fue considerada «servicio indispensable» durante la pandemia, sino que se pusieron a disposición números de WhatsApp y direcciones de e-mail (como por ejemplo [linea144@mingeneros.gob.ar](mailto:linea144@mingeneros.gob.ar) del Ministerio de las Mujeres, Géneros y Diversidad de la Nación), además de una aplicación móvil para recibir atención y asesoramiento. Vale recordar que, según el informe anual del Observatorio de Femicidios de la Defensoría del Pueblo de la Nación, desde el 20 de marzo de 2020, en la línea 144 de ayuda por violencia de género y familiar se recibieron un 25 % más de llamados; mientras que en la línea 137 subió un 20 %. Ello evidenció la necesidad de contar con nuevos espacios de ayuda para las víctimas. En consonancia con ello, el gobierno nacional, junto con organizaciones sindicales y universidades, puso a disposición alojamientos para quienes sufrieran violencia de género y debían dejar sus hogares.



En otro orden de ideas, se puso en marcha en nuestro país la iniciativa «Barbijo Rojo», una campaña similar a la lanzada en España en conjunto con los profesionales farmacéuticos. Según el protocolo instrumentado, en caso de que una mujer solicite un «barbijo rojo» en la farmacia, el profesional debería responder que aún no tenía dicho producto y le solicitaría su información de contacto con el fin de informar «cuando llegara el pedido». Posteriormente, desde el comercio se debían comunicar con la línea 911 para realizar la denuncia o con la línea 144 para recibir asistencia. Desde la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) junto al Ministerio de Mujeres, Géneros y Diversidad de la Nación han implementado una guía con diversa casuística vinculada al tema, a fin de capacitar a los profesionales que enfrentan estas situaciones.

Sin embargo, esta campaña no ha dado resultados significativos. Según la COFA,<sup>(6)</sup> en julio de 2020 se realizó un relevamiento en 132 farmacias de la provincia de Entre Ríos, a fin de evaluar resultados parciales de la iniciativa. El 93,2 % de los encuestados consideró que la población general conocía muy poco o directamente desconocía la campaña. En ese sentido, el 65,2 % sostuvo que podía mejorarse la difusión e implementación.

Por último, durante el año 2020<sup>(11)</sup> se han realizado importantes acciones gubernamentales de comunicación para promover la corresponsabilidad y concientizar sobre una distribución más justa de las tareas de cuidado al interior de los hogares. Las frases más habituales utilizadas fueron «si sos varón, no “ayudes” a las mujeres con las tareas de cuidado. Todos somos parte de este trabajo y responsables» y «repartir las tareas de cuidado y del hogar entre quienes lo habitan nos permite cumplir con las tareas laborales sin sobrecargas innecesarias (para las mujeres, mayormente)». Este mensaje, bajo la consigna «#cuarentena con derechos», contribuyó a visibilizar la problemática y erradicar prejuicios y estereotipos. Por su

parte, Spotlight —la iniciativa de la Unión Europea y la ONU para eliminar todas las formas de violencia contra las mujeres y las niñas— creó la campaña «Yo me ocupo», que se materializó en videos difundidos en redes sociales hacia noviembre de 2020. El material audiovisual mostraba situaciones cotidianas abordadas desde el humor, a fin de reflejar la naturalización de la responsabilidad en tareas de cuidado por parte de la mujer. La campaña buscó poner de relieve estereotipos de género que sirven al hombre como «argumento» para evadir obligaciones. Así, se centró en la figura del «ayudador», que se refiere a aquel varón que no muestra proactividad respecto a las labores del hogar y que sólo se encarga de ellas cuando la mujer se lo solicita. Para ello se apeló a frases cliché que son escuchadas de forma recurrente en el seno del casa y el spot culminó con el mensaje central «ser ayudador no alcanza, esperar a que te lo pidan tampoco».

## Derecho a la salud sexual y reproductiva

### Advertencias de la ONU sobre falta de recursos destinados a este ámbito

El Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) ha reconocido que «los derechos sexuales y reproductivos son una prioridad de salud pública que requiere de atención particular durante las pandemias».<sup>(7)</sup> Sucede que, ante acontecimientos de gran envergadura, los finitos recursos que poseen los Estados se destinan mayormente a mitigar el virus en expansión, relegando a segundo plano ciertos programas regulares. Como consecuencia de ello, puede incrementarse el riesgo de mortalidad materna y neonatal, como así también de contraer enfermedades de transmisión sexual y de generarse embarazos no

deseados. Del mismo modo ha sostenido la doctrina que «la experiencia de brotes pasados muestra la importancia de incorporar un análisis de género a los esfuerzos de preparación y respuesta para mejorar la efectividad de las intervenciones de salud y promover objetivos de equidad de género».<sup>(8)</sup> En ese sentido, los organismos internacionales exhortaron a los países a garantizar la provisión de insumos de planificación familiar y de salud sexual/reproductiva, ya que son centrales no sólo para la salud integral, sino también el empoderamiento femenino.

En este orden de ideas, ante la magnitud del COVID-19 y la deficiente infraestructura sanitaria de Argentina y muchos otros países de Latinoamérica, era esperable que los reducidos recursos se destinaran a combatir la pandemia. Entre los problemas que podían observarse a nivel mundial, el Instituto Guttmacher<sup>(12)</sup> alertó en marzo de 2020 especialmente sobre tres puntos de relevancia: a) la posible falta de métodos anticonceptivos o incluso de medicamentos antirretrovirales y de antibióticos para tratar infecciones de transmisión sexual debido a la merma de su producción y/o interrupciones en cadena de suministro; b) la reasignación de funciones al personal de salud dedicado a atender la salud sexual y reproductiva —ahora dedicado a enfrentar la urgencia de la pandemia—. A ello se suma el incremento de los tiempos de espera para la atención de patologías que no son COVID-19; y c) la reducción de partidas presupuestarias para atender estas problemáticas, junto a la profundización de barreras económicas y físicas para acceder a la atención primaria.<sup>(9)</sup> La advertencia temprana de organizaciones comprometidas con la progresividad en materia de derechos sexuales y reproductivos sirvió para visibilizar el riesgo y tomar medidas a tiempo para evitar su vulneración.

En Argentina, se arbitraron medidas para evitar poner en *stand by* la conquista de derechos lograda en las últimas décadas. Resultaba vital visibilizar esta problemática, a fin de poner en práctica programas gubernamentales que permitieran acercar, a pesar del aislamiento social preventivo y obligatorio, insumos e información sobre esta temática a quienes más lo necesitaban. En el plano local, se advirtió que el cierre temporal de actividad presencial en escuelas, centros de atención primaria y universidades dificultaba el acceso a, por ejemplo, preservativos; y que ciertos espacios curriculares destinados a la educación sexual integral (ESI) habían sido suspendidos o acotados. Esto último revestía particular importancia teniendo en cuenta no sólo las advertencias de la ONU que hemos descripto, sino también el escenario social en el que se insertaba la pandemia. No debemos olvidar que la ESI puede abordarse de distintas maneras: un enfoque de índole biologicista, haciendo hincapié en temas clásicos como los cambios corporales, el embarazo, los métodos de anticoncepción, etc.; pero también desde una perspectiva social, ahondando en tramas como la afectividad, la violencia de género y el consentimiento en las relaciones sexuales. Sin dudas, era necesario articular espacios de discusión sobre estas temáticas en ámbitos de educación formal y no formal, como un mecanismo de prevención que evitara profundizar los flagelos ya descriptos.

En ese sentido, es interesante citar como caso testigo la gestión que realizó el municipio de Río Grande en Tierra del Fuego. Gracias a los denominados «Puntos ESI», durante los periodos más duros de la pandemia, los vecinos pudieron informarse sobre métodos anticonceptivos y enfermedades de transmisión sexual; además de acceder a test de embarazo, la colocación de la vacuna HPV (virus del papiloma humano) y a turnos de emergencia con ginecólogos. Hacia agosto de 2020, estos

espacios habían brindado más de 350 asistencias en los siete puntos de encuentro de la ciudad, que permitieron dar respuesta oportuna frente a la detección de enfermedades de transmisión sexual y a urgencias de abortos espontáneos.

Asimismo, cabe destacar que, con un enfoque pensado para jóvenes, también se entregaron cuadernillos sobre ESI con información sobre cómo mantener relaciones sexuales responsables y consentidas, remarcando la importancia que tienen estas herramientas en la detección temprana de abusos sexuales en la niñez y adolescencia.

Si bien la iniciativa «Puntos ESI» nació durante el aislamiento social preventivo y obligatorio, funcionarios del municipio han declarado la intención de convertirla en una política pública permanente que permita llegar a más ciudadanos. En ese sentido, propusieron incrementar las actividades de difusión y para ello han capacitado al personal para brindar talleres sobre relaciones sexuales sanas, diversidad y responsabilidades compartidas. Todo ello convierte a esta iniciativa en un caso exitoso a ser replicado en otras jurisdicciones.

Otro ejemplo de buena práctica ha sido la labor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Durante el año 2020, a través de la Asesoría en Salud Sexual y Reproductiva, se han realizado de forma virtual conversatorios sobre temáticas de género; y se ha contribuido a difundir campañas informativas gubernamentales sobre lactancia materna y controles prenatales en pandemia. En sintonía con ello, se llevaron adelante iniciativas en redes sociales con el objetivo de compartir experiencias sobre el parto respetado en el contexto de la emergencia sanitaria por COVID-19, de las que participaron licenciadas en obstetricia. Por otra parte, en diciembre de 2020, se realizaron talleres presenciales de ESI en diversos barrios de la ciudad de La Plata. Todo ello

demuestra el importante rol social de las universidades —más aun en tiempo de pandemia—, quienes a través de la extensión contribuyen al tratamiento de los problemas que afectan al bienestar de la comunidad.

### **Medidas adoptadas en Argentina para garantizar el cumplimiento de la Ley 25.929**

Otro de los puntos importantes a tener en cuenta es el desarrollo de las etapas gestacionales en este contexto de emergencia sanitaria. En razón de las medidas de aislamiento adoptadas en los periodos más restrictivos de la pandemia, se tornó difícil garantizar el ejercicio de las prerrogativas establecidas en la Ley 25.929, que en su artículo 2 garantiza el derecho «a estar acompañada por una persona de su confianza y elección durante el trabajo de parto, parto y postparto». ¿Cómo podían armonizarse el derecho humano al parto respetado con el derecho a la salud colectiva, en el momento más crudo de la expansión del COVID-19?

Sin dudas, fue indispensable contar con una política institucional que resguarde el derecho de la embarazada y/o puérpera a estar acompañada durante el proceso de atención médica. De otra manera, no sólo se hubiera vulnerado una prerrogativa fundamental de las gestantes, sino que también se las hubiera inducido a parir en un contexto de temor acentuado por la mayor circulación del SARS-CoV-2 en las instituciones sanitarias. En ese sentido, el Ministerio de Salud de la Nación elaboró en abril de 2020 un protocolo para regular las disposiciones de la Ley 25.929 en este escenario tan particular. El documento denominado «Medidas generales para garantizar el acompañamiento de la persona gestante o cursando el puerperio en el contexto de la pandemia COVID-19» fue posteriormente complementado con las «Recomendaciones para el primer nivel de atención de personas gestantes, niñas y niños y adolescentes –

COVID-19». Ambos recogen criterios de la FASGO, OMS, OPS, Sociedad Argentina de Pediatría, los Ministerios de Salud de CABA y de provincia de Buenos Aires, además del Hospital Nacional de Pediatría «Juan. P. Garrahan».

Entre los puntos más relevantes se incluyó un *triage* al ingresar el nosocomio —no sólo para evaluar el estado general del acompañante, sino también de la embarazada—. Es interesante remarcar que expresamente se excluyó como requisito la presentación de un test RT-PCR negativo. Por otra parte, se estableció que el acompañante debía permanecer en la habitación asignada al paciente, no pudiendo deambular libremente por el establecimiento; y se encontraba obligado a registrarse proporcionando sus datos personales, para el supuesto que deba ser contactado posteriormente ante la eventual aparición de un caso sospechoso/confirmado de COVID-19 en la institución. En la normativa dispuesta por organismo sanitario, se prohibía explícitamente la concurrencia de niños como visitantes.

Respecto a la gestante, la normativa indicaba que si padecía COVID-19 o existieran fuertes sospechas al respecto, la paciente permanecería aislada. Se reemplazaría la presencia física del acompañante durante el trabajo de parto con medios tecnológicos, como videollamadas en celulares y/o tablets. Sin perjuicio de ello, se estipulaba la posibilidad de implementar medidas especiales si la embarazada era niña/adolescente, persona con discapacidad o se hallaba en condición crítica.

En cambio, si la embarazada no presentaba síntomas, podía contar con la presencia del acompañante durante el trabajo de parto, respetando el aislamiento de contacto. Se tomaría como preferencia a una persona menor de 60 años y que no posea enfermedades preexistentes, a fin de evitar riesgos. Vale destacar que los documentos emitidos por la máxima

autoridad sanitaria de nuestro país enfatizaron respetar el derecho al acompañamiento.

## A modo de conclusión

Sin dudas, la magnitud de esta pandemia que sorprendió al mundo obligó a gobiernos de todos los países a adoptar medidas no sólo de emergencia sanitaria. El COVID-19 resultó un cimbronazo para los sistemas de salud, pero también puso en relieve otro tipo de problemas como la adecuada atención a víctimas de violencia de género, la distribución de métodos anticonceptivos, el modo en que se aborda la ESI, etc. La situación llevó a implementar en tiempo record medidas judiciales, políticas públicas y campañas de prevención que han resultado, en general, positivas.

Es importante destacar que estos temas han alcanzado una visibilización en los últimos años, que no se ha visto opacada por el avance de la pandemia. Realmente se logró una concientización mundial sobre la importancia de los derechos de la mujer y esto hace que organismos internacionales recomienden medidas para su correcto y pleno ejercicio. Es claro que las políticas adoptadas actualmente por los diversos gobiernos a nivel nacional, provincial y municipal, como así también por ONG y universidades, deben ser aún más extendidas y replicadas en todo el país para llegar a quien más las necesiten. En estos tiempos, tanto la atención de la salud sexual y reproductiva, como la planificación familiar y la anticoncepción de emergencia, deben permanecer disponibles como servicios de salud básicos e indispensables.

Para que la respuesta a los brotes de enfermedades como COVID-19 sea eficaz y no reproduzca, ni perpetúe las inequidades de género y salud, es



importante que las normas, roles y relaciones que influyen en la vulnerabilidad diferencial de mujeres y hombres sean tenidas en consideración.<sup>(9)</sup> Es clave apoyar a las organizaciones y redes de mujeres, además de capacitar al personal que se desempeña en diversos sectores del Estado para atender este tipo de casos en situación de emergencia. Hoy más que nunca se requieren respuestas rápidas, de la mano de una colaboración coordinada entre las distintas autoridades para luchar contra esta «otra pandemia» de violencia de género que viene azotando al mundo hace décadas.

## Bibliografía

- (1) COMISIÓN INTERNACIONAL DE DERECHOS HUMANOS (CIDH). Guía Práctica para la eliminación de la violencia y discriminación contra mujeres, niñas y adolescentes, 2021.  
<<https://www.oas.org/es/CIDH/jsForm/?File=/es/cidh/informes/tematicos.asp>>
- (2) ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (ONU). Víctimas de la violencia doméstica atrapadas durante la pandemia, 2020.  
<<https://www.un.org/es/coronavirus/articles/un-supporting-trapped-domestic-violence-victims-during-covid-19-pandemic>>
- (3) DIARIO LA VANGUARDIA. COVID-19 aumenta la violencia machista, sobrecarga laboral y un retroceso en los derechos en la Mujer, 8 de marzo de 2021.  
<<https://vanguardia.com.mx/noticias/internacional/covid-19-aumenta-la-violencia-machista-sobrecarga-laboral-y-un-retroceso-en-los-derechos-en-FSVG3576838>>
- (4) BONIOL M. Gender equity in the health workforce: Analysis of 104 countries. Switzerland, World Health Organization, 2019.  
<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311314/WHO-HIS-HWF-Gen-er-WP1-2019.1-eng.pdf>>
- (5) FARRAR J. Why we need women's leadership in the COVID-19 response, 2020.  
<<https://www.weforum.org/agenda/2020/04/women-female-leadership-gender-coronaviruscovid19-response/>>

- (6) CONFEDERACIÓN FARMACÉUTICA ARGENTINA (COFA). Entre Ríos: Una encuesta anónima evalúa el desempeño del Programa Barbijo Rojo, 8 de julio de 2020. <<http://www.cofa.org.ar/?p=35989>>
- (7) FONDO DE POBLACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (UNFPA). Informe técnico COVID-19: un enfoque de género, proteger la salud y los derechos sexuales y reproductivos y promover la igualdad de género, marzo de 2020.
- (8) WENHAM C, SMITH J, MORGAN R, ET AL. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet*. 2020;395(10227):846-848. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30526-2)>
- (9) AHMED Z, SONFIELD A. The COVID-19 Outbreak: Potential Fallout for Sexual and Reproductive Health and Rights, 2020. <<https://www.guttmacher.org/article/2020/03/covid-19-outbreak-potential-fallout-sexual-and-reproductive-health-and-rights>>
- (10) DEFENSORÍA DEL PUEBLO DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Informe Anual del Observatorio de Femicidios, 2020. <[http://www.dpn.gob.ar/documentos/Observatorio\\_Femicidios\\_-\\_Informe\\_Final\\_2020.pdf](http://www.dpn.gob.ar/documentos/Observatorio_Femicidios_-_Informe_Final_2020.pdf)>
- (11) ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (ONU). Tres campañas contra la violencia de género producidas en Argentina se hacen virales y llegan a varios continentes, 2020. <<https://news.un.org/es/story/2020/12/1485732>>
- (12) MLAMBO-NGCUKA P. Violencia contra las mujeres: la pandemia en la sombra, 6 de abril de 2020. <<https://www.unwomen.org/es/news/stories/2020/4/statement-ed-phumzile-violence-against-women-during-pandemic>>



# Derechos de la mujer: Derechos reproductivos

**LUCRECIA FORESTIERI**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

## Resumen

La visibilidad de los derechos de la mujeres encuentra en los derechos reproductivos una necesidad debidamente satisfecha a partir de la legislación actual en Argentina. De esa forma, mujeres que no tuvieron acceso directo a la Fertilidad Médicamente Asistida encontraron una herramienta adecuada y validada para concretar sus deseos y por ende sus derechos. Lograr un embarazo es, desde el amparo legal, un anhelo concretado y básicamente la síntesis del planteo logrado.

## Palabras clave

Derechos; mujeres; derechos reproductivos; legislación.

## Introducción

La salud es un derecho y, esencialmente, la salud reproductiva es uno de los derechos más genuinos de la mujer.

Decidir su conformación familiar implica una decisión muy singular, dadas las implicancias que conlleva.

Se sostiene que ser madre es un derecho fundamental. El derecho a ser madre debería poder ser ejercido en condiciones de igualdad por todas las mujeres, independientemente de su situación económica, de su orientación sexual o de cualquier otra circunstancia personal o social.

La maternidad es una opción, no una obligación.

En este capítulo plantearemos la circunstancia de que cuando a través de la fertilidad natural y espontánea no se logra, debe recurrirse a la Fertilidad Asistida (FA).

Si bien la temática está debidamente abordada en otro eje de esta obra, nos abocaremos a las implicancias de la legislación actual y su repercusión sobre la maternidad.

## Síntesis histórica de la fertilidad asistida

**1890:** En la Universidad de Cambridge (Reino Unido) se realizó el primer trasplante de embriones de conejo. En esa oportunidad se transfirieron dos embriones de conejo a un ciervo belga. Se lograron un embarazo y nacimiento normales.

**1930:** Marca un hito en transferencia de embriones, siempre de la especie animal. En este caso ovejas y cabras.

**1944:** Se logró fertilizar un óvulo humano fuera del organismo. Investigación realizada por **ROCK** y **MENKEN**, aunque sin resultado positivo de embarazo.

**1959:** Se logró nacimiento en conejos post fertilización *in vitro* en China.

**1973:** El grupo de Monashen logró el primer embarazo a través de fertilización *in vitro* (FIV). No obstante, progresó pocas semanas de gestación, sin éxito final.

**1978:** Hito histórico en la FA con el nacimiento de Louis Brown el día 25 de junio de 1978. **PATRICK STEPTOE** y **ROBERT EDWARDS** fueron los pioneros por haber logrado un nacimiento a través de estas técnicas en Reino Unido.

## Cuándo se indica un procedimiento mediante FA

- Factores masculinos severos
- Anovulación que no revierte con tratamientos específicos
- Obstrucción tubaria (fundamentalmente bilateral)
- Infertilidad de origen desconocido
- Edad materna avanzada
- Alteraciones genéticas hereditarias
- Preservación de la fertilidad

Los protocolos de estimulación ovárica son mucho más cortos y efectivos. La recuperación de ovocitos y la transferencia embrionaria son procesos sencillos, nada traumáticos para las pacientes.

La fecundación *in vitro* convencional (FIV), la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) son técnicas de rutina en los laboratorios.

Ante la desigualdad en el acceso a las mencionadas técnicas se realizó y logró un abordaje legislativo que contempla las diversas situaciones en Infertilidad.

## Legislación argentina sobre FA

En el año 2013 se promulgó la Ley Nacional N°26.862 de Reproducción Médicamente Asistida, que provee acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

Sancionada: Junio 5 de 2013

Promulgada de hecho: Junio 25 de 2013

El Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina reunidos en Congreso, etc. sancionan con fuerza de Ley:

ARTICULO 1° – Objeto. La presente ley tiene por objeto garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

ARTICULO 2° – Definición. A los efectos de la presente ley, se entiende por reproducción médicamente asistida a los procedimientos y técnicas realizados con asistencia médica para la consecución de un embarazo. Quedan comprendidas las técnicas de baja y alta complejidad, que incluyan o no la donación de gametos y/o embriones.

Podrán incluirse nuevos procedimientos y técnicas desarrollados mediante avances técnico-científicos, cuando sean autorizados por la autoridad de aplicación.

ARTICULO 3° – Autoridad de aplicación. Será la autoridad de aplicación de la presente ley el Ministerio de Salud de la Nación.

ARTICULO 4° – Registro. Créase, en el ámbito del Ministerio de Salud de la Nación, un registro único en el que deben estar inscriptos todos aquellos establecimientos sanitarios habilitados para realizar procedimientos y técnicas de reproducción

médicamente asistida. Quedan incluidos los establecimientos médicos donde funcionen bancos receptores de gametos y/o embriones.

ARTICULO 5° — Requisitos. Los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida sólo pueden realizarse en los establecimientos sanitarios habilitados que cumplan con los requisitos que determine la autoridad de aplicación.

ARTICULO 6° — Funciones. El Ministerio de Salud de la Nación, sin perjuicio de sus funciones como autoridad de aplicación y para llevar a cabo el objeto de la presente, deberá:

a) Arbitrar las medidas necesarias para asegurar el derecho al acceso igualitario de todos los beneficiarios a las prácticas normadas por la presente;

b) Publicar la lista de centros de referencia públicos y privados habilitados, distribuidos en todo el territorio nacional con miras a facilitar el acceso de la población a las mismas;

c) Efectuar campañas de información a fin de promover los cuidados de la fertilidad en mujeres y varones.

d) Propiciar la formación y capacitación continua de recursos humanos especializados en los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida.

ARTICULO 7° — Beneficiarios. Tiene derecho a acceder a los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida, toda persona mayor de edad que, de plena conformidad con lo previsto en la ley 26.529, de derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud, haya explicitado su consentimiento informado. El consentimiento es revocable hasta antes de producirse la implantación del embrión en la mujer.

Como respuesta a las situaciones diversas de infertilidad que requieren procedimientos asistidos, se sancionó inicialmente en la provincia de Buenos Aires la ley 14.208 en diciembre de 2010, pionera en el marco legal de la FA.

## Requisitos para acceder al tratamiento

- La ley fija entre 30 y 40 años de edad el piso y techo de cobertura para las mujeres con problemas de infertilidad.
- Se contemplarán hasta dos tratamientos de alta complejidad (a razón de uno por año), con la posibilidad de un tercero que deberá ser analizado por un Consejo Consultivo.
- También se definió que tendrán prioridad aquellas parejas que aún no hayan tenido hijos.
- Los beneficiarios son los ciudadanos con una residencia mínima de dos años en la provincia.

Se incorporó a la Ley Provincial N° 14.208, el concepto de «reproducción médicamente asistida» tal como lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS), como aquellos procedimientos y técnicas realizadas con asistencia médica para la consecución de un embarazo. Quedan comprendidos en esta definición todos los procedimientos y técnicas de baja y alta complejidad que incluyan o no la donación de gametos y/o embriones. Este punto fundamental permitirá ampliar el nivel de cobertura hacia aquellas personas que requieran un tratamiento de fertilización, sin limitar o excluir casos debido a la orientación sexual o el estado civil de los destinatarios.

Por otro lado, desde el artículo 3 se establece que la cobertura de los citados tratamientos, destinados a garantizar este derecho fundamental a la salud, será para toda persona mayor de edad que habite el territorio de la provincia de Buenos Aires, sin establecer un límite en la edad.

Fuentes de investigación demuestran que cualquier mujer, mayor de edad que manifiesta haber buscado un embarazo durante el lapso de 12



meses sin poder lograrlo, está en condiciones de poder acceder a un embarazo a través de un tratamiento de fertilización asistida.

De todos modos, si bien se reconoce una significativa disminución de posibilidades de fertilidad en las mujeres de 40 años, se estipula que en la actualidad cada vez más las mujeres postergan la maternidad hasta después de los 35 años, momento en el que si bien comienzan a disminuir las posibilidades de fertilidad, esto no significa que no se pueda lograr la consecución de un embarazo deseado.

Finalmente, se propone incorporar el artículo 4 bis, a fin de que queden comprendidos en la cobertura prevista los servicios de guarda de gametos o tejidos reproductivos, para aquellas personas, incluso menores de dieciocho (18) años que, aun no queriendo llevar adelante la inmediata consecución de un embarazo, por problemas de salud o tratamientos médicos o intervenciones quirúrgicas puedan ver comprometidas su capacidad de procrear en el futuro.

Tomar estos parámetros de la OMS, para establecer qué prácticas y procedimientos incluir en la presente ley es precisamente el respaldo técnico y científico que nos permite ser garantes de esta ampliación de derechos.

Así, Argentina se convierte en el primer país de América Latina que garantiza el acceso ilimitado de sus ciudadanos a un nuevo tipo de derecho: el de la fertilidad.

## Actualidad de la FA

Dos factores inciden actualmente en el desarrollo de la FA:

- La postergación creciente de la maternidad
- La sociedad dinámica con diversos modelos de familia tradicional

A ello adicionaremos aspectos como:

- Mujeres sin pareja masculina
- Parejas del mismo sexo
- Baja respuesta ovárica
- Aborto recurrente
- Anomalías de implantación

La Red Latinoamericana de Reproducción Asistida recolectó en 2015 datos sobre técnicas de reproducción asistida de 175 instituciones provenientes de 15 países de América Latina.

Los resultados arrojan que se lograron, durante ese período, 19.601 embarazos clínicos, con una tasa de parto de entre el 21 y el 24 %.

Argentina es el segundo país de la región en cantidad de centros médicos especializados en fertilización asistida, y el lugar donde más tratamientos se realizan, con 409 ciclos iniciados por cada millón de habitantes.

Las técnicas más empleadas en el país son la inseminación artificial (IA), la fecundación *in vitro* (FIV) y la FIV con microinyección intracitoplasmática (ICSI).

## Consideraciones finales

Es indiscutible que los derechos reproductivos son parte del colectivo de personas que desean concretar su deseo reproductivo, aplicable a las diferentes circunstancias que han sido enumeradas y que, amparadas en la legislación actual pueden y podrán acceder a la tecnología de la Reproducción Médicamente Asistida.

La sociedad actual debe contemplar la igualdad y la equidad a la hora de definir los derechos reproductivos y entender que tener un hijo es el objetivo que no será en la actualidad un imposible, sino la concreción de un anhelo.

## Bibliografía

- ALEXANDER J. *Pedagogies of Crossing: Meditations on Feminism, Sexual Politics, Memory, and the Sacred*. Durham: Duke University Press; 2005.
- BACHELET M. Día Internacional de la Mujer, 8 de marzo de 2021. <<https://www.standup4humanrights.org/i-stand-with-her/en/>>
- BIGGERS JD. IVF and embryo transfer: historical origin and development. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(2):118-127. <<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.04.011>>
- CÁMARA ARGENTINA DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (CAEME). 2021. <<https://www.caeme.org.ar/>>
- GUERRA D. *Cómo afrontar la infertilidad, las soluciones médicas y las estrategias psicológicas*. Barcelona: Planeta; 2002.
- KAMEL RM. Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *J Reprod Infertil*. 2013;14(3):96-109.
- MAHLSTEDT P. *The crisis of infertility: an opportunity for growth. Integrating sex and marital therapy*. New York: Baawner/Mazel; 1987.
- MUTTARRASSO F. *Antecedentes internacionales de legislación sobre fertilización asistida*. Buenos Aires: Universidad J. F. Kennedy; 2009.

REED B, RAU S, ZEIDENSTEIN G. Honoring Human RightsPopulations Policies: From Declaration to Action. En: Gita S, Adrienne G, Lincoln C (eds.). *Population Policies Reconsidered*. NewYork: Harvard University Press; 1994.

Sojo LA. Maternidad anónima y adopción. *Revista de Derecho de Familia y de la Persona*. 2012;IV(11).



# La mujer en los órganos profesionales colegiados

**SILVIA M. FERRONI**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD (UCALP)

## Resumen

Se presenta una aproximación global de análisis de género de los colegios profesionales en el ámbito de la salud. Se puede concluir que no existe paridad en el conjunto. Se evidencia la presencia desequilibrada de mujeres y hombres en los cargos de responsabilidad de los colegios profesionales sanitarios. Esto reafirma la necesidad de implementar acciones positivas que favorezcan la paridad en puestos de poder, ya que la propia dinámica social de una mayor incorporación de las mujeres en todos los sectores de la actividad no es suficiente para lograr dicho objetivo.

## Palabras clave

Mujer; derechos; médicas.

Sabemos que la construcción y la obtención de un espacio para las mujeres requiere de constantes enfrentamientos en una sociedad históricamente patriarcal. Esto deriva en un debate vinculado con la dualidad doméstico-público y el conjunto de disposiciones por las cuales las sociedades transforman la diferencia sexual en productos de la actividad humana. Un claro ejemplo es la presencia-ausencia de la mujer en los órganos profesionales colegiados. Haremos un repaso del desarrollo histórico, así como un breve diagnóstico de esta participación y de los cambios en su condición.

## Colegios profesionales

**¿Por qué fueron creados? ¿Qué ofrecen?**



Los colegios profesionales fueron creados por los poderes públicos para llevar a cabo un control independiente e imparcial de la actividad profesional, que permita a la ciudadanía ejercer sus derechos con plenas garantías.

En aquellas profesiones cuya actividad afecta de forma directa a la salud y seguridad de las personas físicas, así como a sus derechos

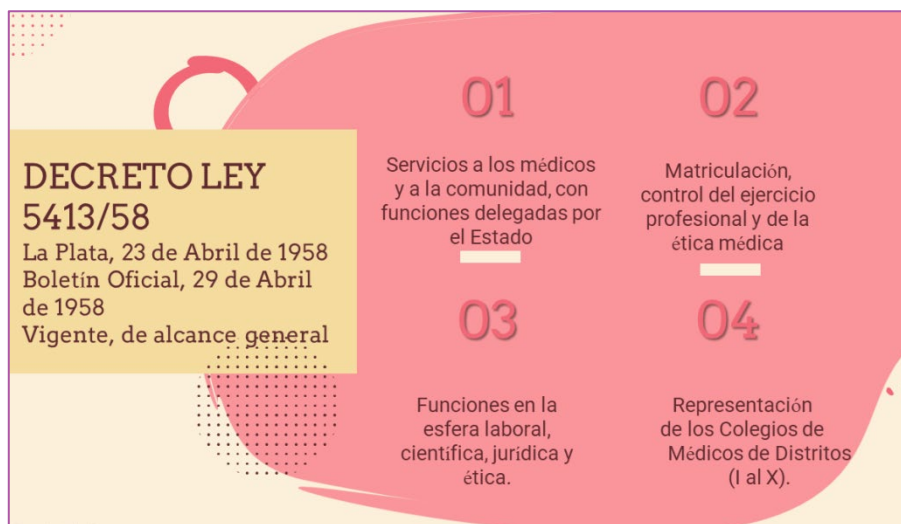
respecto a los servicios de interés general, al patrimonio y la preservación del medio ambiente, se necesita un sistema regulatorio que garantice preventivamente el cumplimiento de estos derechos. Para lograrlo, todos los profesionales que ejercen en esos ámbitos han de estar sujetos a un mínimo de requisitos para garantizar la más alta calidad de los servicios profesionales.

### **¿Qué ofrecen los colegios profesionales a sus colegiados?**

- La defensa de los intereses de la profesión ante los poderes públicos.
- Disponen de un código deontológico que sirve de amparo al ejercicio profesional de cara a posibles imposiciones de empleadores tanto del sector público como privado.
- Realizan una constante actualización sobre la legislación, normativas, iniciativas y proyectos que pueden afectar a la profesión y, en particular, al servicio que prestan a clientes y pacientes.
- Desarrollan acciones de formación específica adecuada a las circunstancias y a las necesidades detectadas por cada profesión a lo largo de toda su vida activa.
- Cuentan con un espacio donde compartir experiencias, conocer aspectos del futuro de la profesión, analizar tendencias.

### **Colegio de Médicos**

El Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires es una persona jurídica de derecho público no estatal, creado por el Decreto-Ley N° 5.413/58 (ratificado por la Ley N° 5.857).



Es una entidad que da servicios a los médicos y a la comunidad, con funciones delegadas por el Estado, que no pueden ser suprimidas, como: matriculación, control del ejercicio profesional y de la ética médica (deontológica). Es una institución que cumple funciones en la esfera laboral, científica, jurídica y ética.

La constitucionalidad de las leyes que establecen la colegiación obligatoria como requisito para el ejercicio de las profesiones universitarias, ha sido reconocida por la Corte Suprema de Justicia de la Nación.

En sus fundamentos, la Corte Suprema ha señalado que la descentralización del ejercicio de las funciones de gobierno ha sido impuesta en el caso de las profesiones universitarias por el crecimiento del número de diplomas cuya actividad está sujeta al «control» directo del Estado, y para el desempeño de esta función de policía se ha preferido atribuir al gobierno colegial la vigilancia permanente e inmediata, ya que están directamente interesados en mantener el prestigio de la profesión y se les reconoce autoridad para vigilar la conducta ética en su ejercicio.



En cuanto a la obligatoriedad, el mismo tribunal ha sostenido que el Estado tiene facultad para regular y limitar el ejercicio de las profesiones por causas de utilidad general, y que la reglamentación de su ejercicio no altera un derecho cuando sólo se le imponen condiciones razonables, que no lleguen al extremo de constituir una prohibición, destrucción o confiscación, siendo razonable imponer afiliación obligatoria a un colegio profesional, pues la afiliación hace a la forma de actuar del profesional y no a los requisitos habituales sustanciales.

«Existe una íntima correlación entre colegiación legal y el resguardo del decoro y la ética profesional, constituyendo derecho y deber inalienable de los profesionales, el ser juzgados por sus propios pares “por la conducta profesional”, a través de los órganos disciplinarios que deben ser designados por el voto directo de los matriculados».

«Las Entidades Profesionales, en recta inteligencia de sus responsabilidades, han ejercido y ejercen el gobierno de la matrícula, la potestad disciplinaria, la capacitación de sus colegiados, la difusión científica, la divulgación de preceptos y directivas y en algunos casos la asistencia gratuita a sectores carentes de recursos, con perfecto acoplamiento a una sociedad moderna donde el conocimiento y la capacitación deben ser administrados en función social».

La propia Corte estableció, en otro pronunciamiento (fallos, t. 203, pág. 129), que «sus propios miembros (de las entidades profesionales) están en condiciones de ejercer mejor la vigilancia permanente e inmediata, con un incuestionable sentido de responsabilidad, porque están directamente interesados en mantener el prestigio de la profesión y se les reconoce autoridad para vigilar la conducta ética en el ejercicio de aquélla».

## Colegio de Médicos - Fondo de Asistencia Solidario (FAS)

Desde la creación del Fondo de Ayuda Solidario (FAS) en 1993, el Colegio brinda el servicio de defensa en juicio, para los colegas acusados de mala práctica en el ejercicio de su profesión. La necesidad planteada por muchos de ellos, de contar además con un respaldo patrimonial, llevó a la creación del FAS, con un criterio solidario y participativo. Posteriormente, se firmaron convenios con todas las entidades primarias del Distrito, ampliando así los beneficios para los colegas y disminuyendo los costos. Asimismo, con posterioridad se extendió la cobertura a toda la provincia de Buenos Aires y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. A partir de la ley sancionada por la Legislatura Provincial el 25 de noviembre de 1997, todos los empleadores de los médicos, ya sean privados, de sistemas prepagos o de la seguridad social, deben reconocer y aceptar obligatoriamente la cobertura del FAS que brinda el Colegio de Médicos.

El FAS, creado en 1993, funcionó hasta junio de 2011 como un servicio (incorporado dentro del valor de la matrícula con un porcentaje destinado a dicho fin); el cual podían utilizar los médicos, en caso de sufrir una demanda como consecuencia de su actividad profesional; y era reconocido por los prestadores como cobertura profesional. A partir de mediados del 2010 la Superintendencia de Servicios de Salud de la Nación exigió, a través de una resolución, que los profesionales contrataran seguros de cobertura con compañías aseguradoras y dictaminó que los FAS *no podían reemplazar a los seguros*.

Es así que el Colegio de Médicos se vio en la necesidad de contratar un seguro colectivo de tipo comercial de una empresa calificada por la SSS con el objeto de continuar con la protección legal y económica del médico. Este seguro comenzó a regir a partir del 1º de julio del 2011 y fueron incluidos todos los médicos con pago de la matrícula al día.

## CONFEMECO



La Federación de Entidades Médicas Colegiadas (CONFEMECO) reúne a los colegios y consejos médicos de ley de nuestro país, para consensuar políticas relacionadas a la representación de los médicos de las provincias que se lo han delegado, tratando temas que hacen al quehacer del médico en los ámbitos públicos y privados. Produce resoluciones comunes y representa a todas las entidades ante las autoridades nacionales, provinciales o municipales, por reclamos o conflictos que pudieran involucrar a una o varias de las instituciones integrantes.

Autoridades: 100 % masculinas.

## CONFEMEL



Organización que agrupa a las asociaciones, federaciones, colegios y sindicatos de médicos de América Latina, el Caribe y la Península Ibérica (CONFEMEL).

## Mujeres en cargos directivos

### Análisis de género de los colegios profesionales en el ámbito de la salud

Es muy importante que el trabajo femenino deje de ser visto como complemento del trabajo masculino y sea valorado como corresponde. Estos avances permitirían una sociedad mucho más madura y equilibrada.

La presencia de mujeres en cargos directivos de los colegios profesionales no alcanza los niveles deseados. No se corresponde con el índice de paridad recomendado legalmente ni con la creciente feminización de estas profesiones.

La proporción de mujeres médicas va aumentando, lo que contrasta con la baja representación de las mujeres en los colegios médicos. Se ha intentado explicar la escasa presencia de médicas en puestos de liderazgo bien a causa de los prejuicios hacia las aptitudes de las mujeres que desempeñan cargos de poder y liderazgo, o bien por la cultura organizacional de las instituciones, que mantienen la masculinización de los órganos de poder.

Es de destacar la diferencia de representación femenina entre la presidencia y otros cargos como vocalías o secretarías; parece que se prefieren mujeres para cargos funcionales y de trabajo, pero no para los que realmente significan representación.

Que la representación femenina en los colegios profesionales disminuya a mayor responsabilidad podría estar relacionado con el hecho de que en entornos más jerárquicos el poder masculino está más presente.

En casi la mitad (48,27 %) de colegios profesionales no se llega al 40 % de representatividad femenina.



En muchos casos las mujeres siguen siendo «secundarias», los espacios de toma de decisiones «continúan siendo desiguales» y el rol que cumplen permanece «invisibilizado».

Uno de los principales desafíos a sortear es el fenómeno conocido como «techo de cristal», un obstáculo que les impide a las mujeres avanzar hasta ocupar los puestos jerárquicos más elevados, y cuyo resultado es la baja presencia de mujeres en los cargos más altos de la pirámide ocupacional. Se lo denomina «de cristal» porque es invisible: se trata de una barrera que no cuenta con leyes ni códigos visibles que impongan a las mujeres un límite, sino que éste se observa al analizar el entramado de las carreras laborales de las mujeres.

Se deben generar las condiciones para lograr una real equidad. Esto implica adoptar a la diversidad como estrategia empresarial, facilitar condiciones de flexibilidad para conciliar familia y trabajo, e implementar medidas de igualdad de oportunidades sumadas a acciones afirmativas y de transversalización de género. En este sentido, es indispensable trabajar en pos de impulsar un liderazgo, una cultura, políticas, prácticas y procesos que promuevan la igualdad.

## Mujeres que hicieron historia con su ejercicio profesional





En **1885** se recibe la primera mujer, de la carrera de Farmacia, **Élida Passo**. Ella después quiso estudiar el doctorado en Medicina, pero al principio no la dejaron, y cuando al final la admitieron, falleció de tuberculosis antes de recibirse.

**Cecilia Grierson** fue la primera médica de nacionalidad argentina, recibida el 2 de julio de **1889**.

**Julieta Lanteri**, inmigrante italiana que logró ser la primer mujer en egresar del Colegio Nacional de La Plata, la quinta médica del país y la primera en votar de toda Sudamérica en **1911**, gracias a una autorización judicial. De ella es la frase «arden fogatas de emancipación femenina, venciendo rancios prejuicios y dejando de implorar sus derechos. Éstos no se mendigan, se conquistan».

## Reflexión final



Se presenta una aproximación global de análisis de género de los colegios profesionales en el ámbito de la salud. Se puede concluir que no existe paridad en el conjunto.

Se evidencia la presencia desequilibrada de mujeres y hombres en los cargos de responsabilidad de los colegios profesionales sanitarios.

Esto reafirma la necesidad de implementar acciones positivas que favorezcan la paridad en puestos de poder, ya que la propia dinámica social de una mayor incorporación de las mujeres en todos los sectores de la actividad no es suficiente para lograr dicho objetivo.

El 4 de octubre de 2016, en la provincia de Buenos Aires se sancionó la Ley 14.848 de paridad de género. Esta norma exige que las listas de candidatos a senadores, diputados provinciales, concejales y consejeros escolares incluyan un 50 % de personas de cada género —determinado por su DNI— en forma alternada y secuencial por binomios (varón-mujer o mujer-varón).

Así, junto con Chubut, Salta y Neuquén, Buenos Aires se sumó ese año a las provincias que adoptaron reglas de paridad más tempranamente, en los años 2000 (Córdoba, Río Negro y Santiago del Estero). A fines de 2017, la Cámara de Diputados de la Nación sancionó la Ley 27.412 de paridad para candidaturas nacionales.

Estas reformas llegaron porque las leyes de cupo mínimo encontraron un techo: luego de más de dos décadas de elecciones con este tipo de medidas, las mujeres seguían estando sub-representadas en los cargos políticos nacionales y provinciales del país.

La ley de paridad es una herramienta fundamental para el logro de un mayor equilibrio de género en el acceso a los cargos de representación política. La incorporación del principio de paridad en la legislación



electoral forma parte de un cambio conceptual, donde la igualdad democrática se asocia ahora al equilibrio de género y no a un porcentaje mínimo de mujeres en las candidaturas a los cargos políticos (PISCOPO, 2016; ONU Mujeres e IDEA Internacional, 2016).

La Ley 27.412 de Paridad de Género en Ámbitos de Representación Política es una legislación argentina que establece que las listas de candidatos al Congreso de la Nación (diputados y senadores) y al Parlamento del Mercosur deben ser realizadas «ubicando de manera intercalada a mujeres y varones desde el/la primer/a candidato/a titular hasta el/la último/a candidato/a suplente». Fue sancionada el 23 de noviembre de 2017.

El objetivo de la ley es garantizar que exista paridad de género en los órganos legislativos, buscando que la cantidad de personas de los géneros femenino y masculino en dichos cuerpos sea aproximadamente la misma.

Estamos en la antesala de la equidad de género en el resto de nuestras instituciones directivas, y así se alcanzará la igualdad en todos los cargos directivos.

Si se quiere una sociedad donde los estereotipos no sean criterios de selección de personal, donde la falsa meritocracia determine los planes de carrera de los trabajadores y donde el poder solo está en la mitad de las manos, se requiere seguir trabajando en medidas y en acciones desde todos los flancos posibles, desde lo político, lo legislativo, lo económico, pero por sobre todo sobre la educación y la cultura. Realmente se precisa de un marco político que sustente la aplicación de acciones positivas que fomenten un verdadero cambio en las actitudes y faciliten la consideración de las diversidades existentes.

*Feminismo para principiantes*, **NURIA VARELA**

## Bibliografía

- AIM DIGITAL. Ley de Paridad de Género: ¿Cómo se conforman las listas? 23 de junio de 2017.
- ALLEGRONE N. *Ley de cupo femenino. Su aplicación e interpretación en la República Argentina*. Fundación Ebert, 2002.
- CONTRERA E. «Del cupo al techo». *Página/12* (Las Doce), 15 de abril de 2011. <https://www.pagina12.com.ar/diario/suplementos/las12/13-6444-2011-04-15.html>
- INTER-AMERICAN COMMISSION OF WOMEN. FOLLOW-UP MECHANISM TO THE BELÉM DO PARÁ CONVENTION (MESECVI). *La participación de las mujeres en el ámbito sindical desde un enfoque de derechos humanos y con perspectiva de género*. OAS. Documentos oficiales, 2020. <http://www.oas.org/es/CIM/docs/MujeresDerechosSindicales-ES.pdf>
- PROVINCIA DE BUENOS AIRES. Ley Provincial 14.848/16.
- REPÚBLICA ARGENTINA. Decreto-Ley N° 5.413/58 (Ratificado por la Ley N° 5857).
- REPÚBLICA ARGENTINA. Ley Nacional 27.412/17.
- TULA MI. «Paridad de género y acceso a la representación política. ¿Por qué? ¿Para qué?». En: *Reforma política en Argentina: un debate democrático pendiente*. Rosario: UNR Editora, 2017. pp. 109-124.
- VARELA N. *Feminismo para principiantes*. España. Ediciones B, 2008.



# COVID-19 y condición femenina

**LUIGI MONTEVECCHI**

ROMA (ITALIA)

## Resumen

Si el virus SARS-CoV-2 ha afectado a toda la sociedad sin distinción, sin duda las mujeres han pagado mucho más en los frentes económico, familiar y sanitario. El impacto global provocado por la pandemia ha demostrado ser mucho más grave para el género femenino, tanto que requiere acciones y medidas específicas de género para reducir los efectos sobre dicha población. La salud de las mujeres generalmente se ve afectada negativamente por la asignación de recursos y las prioridades, incluidos los servicios de salud sexual y reproductiva. Esta inacción implica un impacto severo sobre su condición biopsicosocial y, lamentablemente, afectará la calidad de vida a través de los años.

## Palabras clave

Mujeres; COVID-19; salud; impacto.

## Introducción

La epidemia de COVID-19, aunque **predicha y esperada** durante algunos años, llegó a fines de 2019 y se extendió rápidamente desde la ciudad china de Wuhan a todo el mundo. La primera noticia respecto a esta infección, que en un principio parecía una neumonía viral atípica, llegó el 31 de diciembre de 2019, cuando las autoridades de Beijing notificaron oficialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de una neumonía viral provocada por un virus desconocido, pero las posibles consecuencias a nivel planetario se han subestimado culpablemente por esa organización internacional que se suponía tenía la tarea de alertar a los Estados y dar indicaciones para limitar la propagación de infecciones y reducir su letalidad.

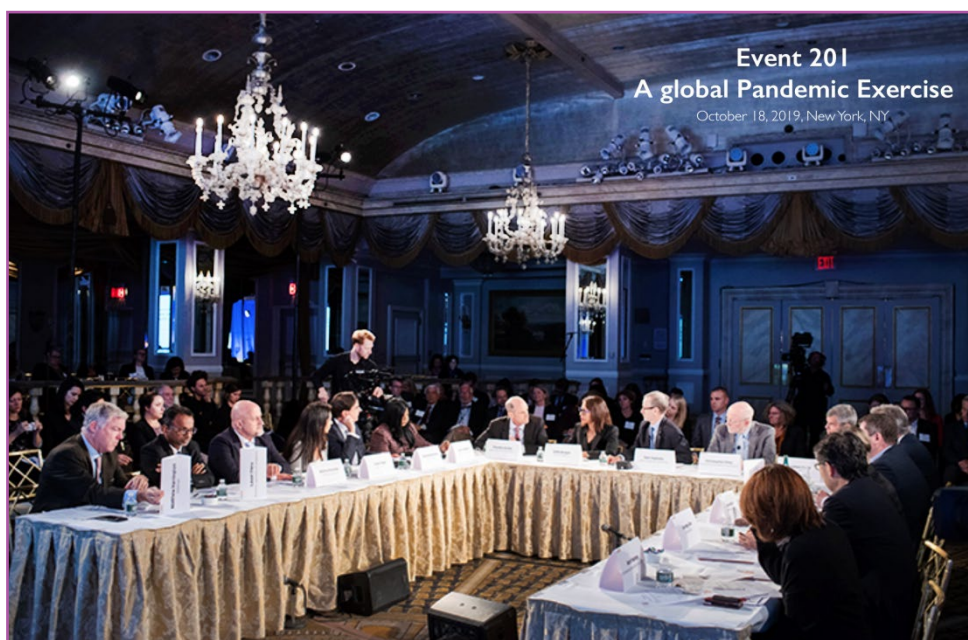


FIGURA 1. A GLOBAL PANDEMIC EXERCISE

El 13 de enero de 2020 se tiene noticia del primer fallecimiento fuera de China: se trata de una mujer china que llegó a Tailandia desde la ciudad de Wuhan. El 20 de enero Xi Jinping pide un «esfuerzo global» para hacer frente a esta nueva epidemia viral, mientras que al día siguiente las autoridades sanitarias estadounidenses confirman el primer caso en Estados Unidos: se trata de un hombre de 30 años que regresa de la ciudad de Wuhan.

El 23 de enero, Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS elegido con los votos decisivos del Partido Comunista de China, ex ministro de Relaciones Exteriores de Etiopía y miembro del Comité Ejecutivo del Frente de Liberación del Pueblo de Tigray (TPLF), de 2012 a 2016, decidió no declarar una emergencia de salud pública internacional relacionada con el coronavirus, explicando que «es demasiado pronto» para hacerlo.

Es necesario esperar hasta el 30 de enero para que la OMS declare que el coronavirus es una «emergencia sanitaria mundial», aunque no se indican restricciones en los viajes hacia y desde China.

También el 30 de enero aparece la noticia de los dos primeros casos comprobados en Italia. Se trata de dos turistas chinos que son aislados y hospitalizados de inmediato, y reciben tratamiento hasta su completa recuperación, mientras que la propagación de las infecciones también se extenderá de manera irregular en este país.

## Epidemiología

Como acabamos de ver, la propagación exponencial de infecciones resultante de la falta de seguimiento de los sujetos positivos y la globalización de la economía ha alcanzado niveles mundiales en muy poco

tiempo. El 3 de marzo de 2020 se confirma el primer caso de COVID-19 en Argentina. Hasta junio de 2021, según las estadísticas oficiales (que sin duda no respetan la realidad de muchos países con un bajo nivel de democracia), se ha alcanzado la considerable cifra de 180.790.437 casos.

## El problema de las mujeres en China

Dado que China ha jugado un papel esencial en la propagación de la pandemia de COVID-19, comenzaré desde este país para abordar el tema de la condición de la mujer.

En octubre de 2020, se conmemoró en Beijing el 25° aniversario de la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer: «Veinticinco años después de la Declaración de Beijing, la igualdad debería ser un hecho. Pero aún nos queda un largo camino por recorrer», dijo Angela Merkel en la asamblea general.

La discriminación no sólo ha empeorado drásticamente en los últimos quince años, sino que China es el único país del mundo donde las mujeres son discriminadas incluso antes de nacer: según datos de la Oficina Nacional de Estadísticas de China, hay más de 30 millones de «mujeres desaparecidas». Es decir, abortado o, en el mejor de los casos, no registrado al nacer. Como resultado, existe un enorme desequilibrio de género inverso en China: la población masculina supera a la femenina, a diferencia de lo que ocurre en el resto del mundo. Ahora es ilegal en China identificar el sexo antes del nacimiento con fines no médicos o interrumpir el embarazo por preferencia de género. El desequilibrio de género en la población china ha mejorado en los últimos años, pero el daño sigue siendo irreparable.

Si el virus SARS-CoV-2 ha afectado a toda la sociedad sin distinción, sin duda las mujeres han pagado mucho más en los frentes económico, familiar y sanitario.

El número total de casos de violencia doméstica en la prefectura de Jingzhou (provincia de Hubei) aumentó a más de 300, y en febrero el número de casos se duplicó en comparación con el mismo período del año pasado (2019). De hecho, mientras que la pandemia de COVID-19 exacerba el estrés económico y social junto con medidas limitadas de movimiento y aislamiento social, la violencia de género está aumentando exponencialmente. Muchas mujeres se ven obligadas a «encerrarse» en casa con sus atacantes mientras los servicios de apoyo a los supervivientes se interrumpen o se vuelven inaccesibles.

## **El problema de las mujeres no se limita únicamente a China**

La situación que acabamos de describir no se limita solo al gigante asiático, sino que está muy extendida, con pocas diferencias, en todo el mundo. Los impactos económicos los sienten sobre todo las mujeres y niñas que generalmente ganan menos, ahorran menos y realizan trabajos precarios; la salud de las mujeres generalmente se ve afectada negativamente por la asignación de recursos y las prioridades, incluidos los servicios de salud sexual y reproductiva, y el trabajo doméstico no remunerado, tradicionalmente encomendado a las mujeres, ha aumentado, y los niños no van a la escuela y se ven obligados a la educación a distancia, mayor necesidad de asistencia a las personas mayores y los servicios de salud sobrecargados, incapaces de responder a las demandas de la población.

Las mujeres pueden estar en riesgo o estar expuestas debido a la segregación sexual en el trabajo: a nivel mundial, las mujeres representan el 70 % de la fuerza laboral de salud y es más probable que sean trabajadoras de salud de primera línea, en particular enfermeras y parteras.

En algunas áreas, las mujeres tienen menos acceso a equipo de protección personal o equipo del tamaño correcto. A pesar de estos números, las mujeres a menudo no se reflejan en la toma de decisiones nacional o mundial sobre la respuesta al COVID-19.

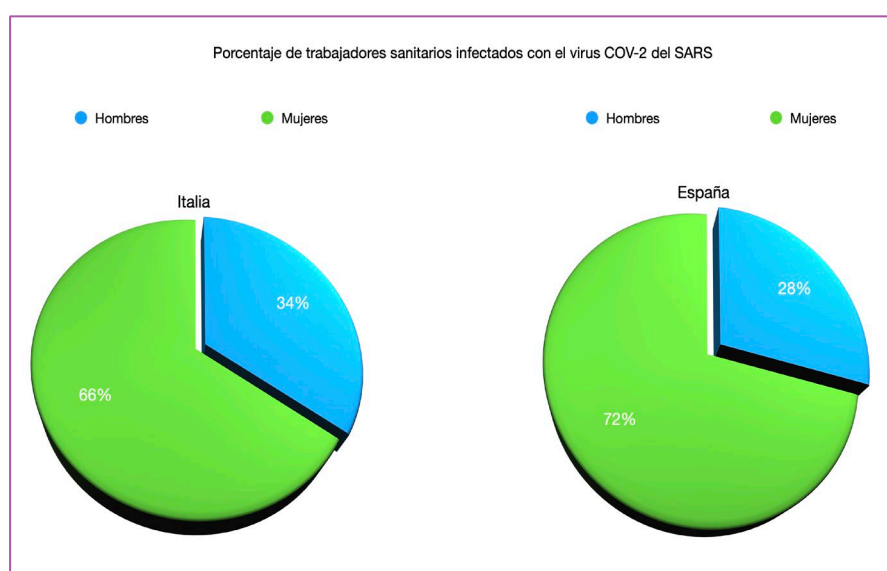


FIGURA 2. TRABAJADORES DE LA SALUD AFECTADOS POR COVID-19

En cuanto a las instalaciones de salud sexual y reproductiva, se estima que 18 millones de mujeres en América Latina y el Caribe perderán el acceso regular a anticonceptivos modernos, dado el contexto actual de las pandemias de COVID-19.



Las mujeres constituyen el 70 % del personal sanitario mundial y ocupan la mayoría de los puestos de trabajo en los sectores económicos más afectados por la pandemia. En comparación con los hombres, las mujeres tienen un 24 % más de probabilidades de perder sus trabajos y pueden esperar que sus ingresos caigan un 50 % más, advirtió el secretario general de la ONU.

La Secretaria también subrayó otro aspecto interesante y dramático: «En el último año, las mujeres líderes se encuentran entre las que han mantenido bajas las tasas de transmisión y han puesto a los países en el camino de la recuperación... Por el contrario, en países con respuestas menos efectivas tienden a ser aquéllas en las que prevalecen los enfoques masculinos fuertes y los derechos de las mujeres están siendo atacados».

Intentemos profundizar. Las mujeres representan sólo una cuarta parte de los legisladores nacionales del mundo, un tercio de los miembros de los gobiernos locales y solo una quinta parte de los ministros. Sólo 22 de 193 países están dirigidos por una mujer como jefa de Estado o de gobierno. Y al ritmo actual, la paridad entre jefes de gobierno no se logrará hasta 2150.

Alemania, Noruega, Islandia, Finlandia, Taiwán, Dinamarca: ¿qué tienen en común estos seis países?

¡Todos están gobernados por mujeres!



FIGURA 3. LAS SEIS MUJERES QUE GOBIERNAN LOS PAÍSES MENCIONADOS ANTERIORMENTE

La diferencia en los efectos adversos de la pandemia, y en particular en relación al número de muertes en comparación con la población, es evidente en el gráfico a continuación, y actualizado al 21 de agosto de 2021: se puede ver fácilmente la diferencia entre los dos países gobernados por hombres (Italia y Argentina quedan dentro del ámbito del autor y comisario de este capítulo ...) y los seis países gobernados por mujeres.

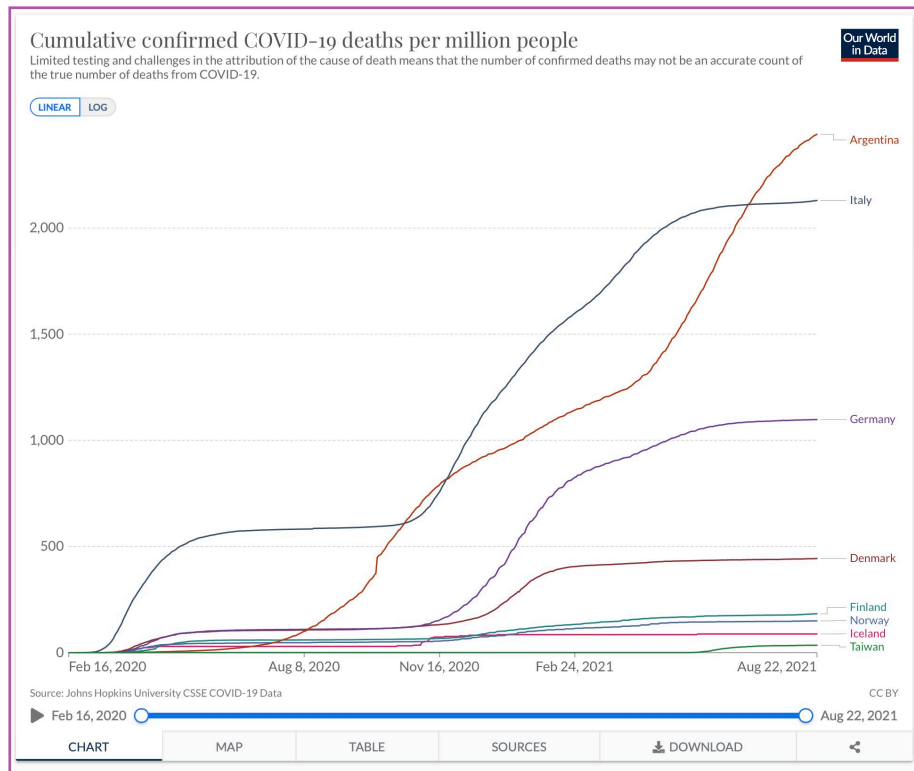


FIGURA 4. EL GRÁFICO QUE MUESTRA EL NÚMERO DE MUERTES POR MILLÓN DE HABITANTES

No se puede decir que los países mejoren si están dirigidos por mujeres. Pero quizás se pueda decir que están dirigidos por mujeres porque son mejores países y tienen sistemas de selección más abiertos e igualitarios.

- Capacidad de toma de decisiones ejecutiva rápida e inmediata
- Mensajes claros y efectivos con un estilo de comunicación totalmente diferente al de los hombres
- Una gran creatividad al pensar en soluciones

## ¿Cuáles son las principales causas del diferente impacto de la pandemia en el género femenino?

Es interesante notar cómo un análisis publicado por el Ministerio de Igualdad español identifica cuatro puntos fundamentales en la desigualdad de género, en relación con la crisis pandémica global:

- Sobrecargadas de trabajo sanitario y servicios esenciales: las mujeres representan el 70 % de la fuerza laboral sanitaria mundial y son la mayoría en el comercio de alimentos y en los servicios de limpieza hospitalaria y residencial esenciales para el mantenimiento de la población.
- Centralidad de las tareas de cuidado: las mujeres continúan realizando la mayor parte de las tareas del hogar y el cuidado de las personas no autosuficientes, remuneradas y no remuneradas, asumiendo también una mayor carga mental que de ello se deriva. Además, muchas mujeres se ven obligadas a no poder seguir trabajando debido a tareas de enfermería cuando las escuelas están cerradas.
- Las mujeres sufren una mayor precariedad laboral y pobreza, lo que las pone en peores condiciones para afrontar un nuevo período de crisis (especialmente mujeres jóvenes, mujeres poco cualificadas y mujeres migrantes), así como algunos de los sectores más afectados, como el comercio, el turismo y la hostelería están muy feminizados. En sus últimas proyecciones, la OCDE pronostica que el turismo tendrá una reducción del 70 % en la actividad. En la misma línea, el Fondo Monetario Internacional (FMI) estima que la desaceleración económica en España en 2020 vendrá determinada por las dificultades para continuar la

actividad en la cadena de suministro, en el comercio, en el turismo y en el consumo interno.

- Mayor riesgo de violencia de género y otros tipos de violencia contra la mujer como consecuencia de la situación de encarcelamiento.

Las conclusiones son claras: los condicionantes de género determinan la diferencia en el impacto de la crisis en mujeres y hombres. El rol tradicional de cuidadoras asignado a las mujeres les confiere un grado de presencia en la respuesta a la enfermedad que hay que tener en cuenta a la hora de afrontar la crisis. Ignorar el impacto de género en las consecuencias económicas y sociales agravará las desigualdades.

Otro aspecto relevante es la condición de mujeres y niñas en los teatros de guerra. Los conflictos y las crisis humanitarias mantienen a las mujeres y niñas al margen del progreso, incluidos los derechos de acceso a la alimentación, la educación, la seguridad y la salud en medio del colapso económico y social. Los años de guerra en lugares como Yemen y Siria también han diezmando los hospitales y los sistemas de salud en deterioro, dejando a las personas, en particular mujeres, niñas y niños, dependientes de la ayuda humanitaria en los países afectados. Los conflictos tienen un riesgo inmediato mayor que el COVID-19. Antes de la pandemia, las tasas de mortalidad materna ya eran alarmantes, con 300 muertes por cada 100.000 nacidos vivos o más en la mitad de los países afectados por crisis o conflictos, según los últimos datos disponibles.

La reciente crisis en Afganistán y la creciente retirada de las tropas estadounidenses, iniciada por Trump y concluida por Biden, ha hecho que la condición de las mujeres en ese país sea explosiva.

Bajo el gobierno de los talibanes, Afganistán no será una democracia, pero seguirá la ley Sharia, dijo un alto funcionario talibán, Waheedullah Hashimi, en una entrevista. «No habrá ningún sistema democrático porque no tiene base en nuestro país», explicó Hashimi, «no discutiremos qué tipo de sistema político deberíamos aplicar en Afganistán porque está claro. Es la ley de la Sharia y eso es todo».

Y las mujeres volverán a las condiciones de 2001, obligadas a irse sólo si van acompañadas de un familiar, no podrán acceder a estudios, se concertarán los matrimonios y las consecuencias de la infección serán inevitablemente más pesadas para ellas.

## Consideraciones finales/Recomendaciones

Tampoco debemos olvidar el impacto que la pandemia ha marcado en las personas discapacitadas del género femenino, y los objetivos que el UNFPA (agencia de salud sexual y reproductiva de Naciones Unidas) se propone implementar para cubrir sus necesidades particulares:

- Prevenir y abordar la violencia de género contra mujeres y niñas con discapacidad y garantizar su salud sexual y reproductiva durante la pandemia de COVID-19 y más allá.
- Cumplir con los determinantes sociales de la salud sexual y reproductiva para mujeres y niñas con discapacidad durante la pandemia COVID-19.
- Garantizar la salud y los derechos sexuales y reproductivos a largo plazo para las mujeres y niñas con discapacidad en recuperación del COVID-19.

Para concluir: el impacto global provocado por la pandemia ha demostrado ser mucho más grave para el género femenino, tanto que requiere acciones y medidas específicas de género para reducir los efectos negativos. Al mismo tiempo, la gestión de emergencias femenina indudablemente ha demostrado ser más eficaz para prevenir efectos secundarios importantes.

No sabemos si esto ha sucedido porque las mujeres son mejores que los hombres en la administración de los asuntos públicos, o si los mejores países para enfrentar la emergencia lo son también porque han elegido mujeres para gobernarlos.

Lo que no dudamos es que aún queda un largo camino por recorrer para lograr una efectiva igualdad de género, con diferencias dramáticas si examinamos los distintos países de esta tierra nuestra, tan extensa si se considera en relación al camino que recorren refugiados y migrantes para llegar a un lugar seguro, y tan pequeño, ante una pandemia capaz de traspasar fronteras a una velocidad impresionante.

## Bibliografía

AMIGHINI A. La questione femminile agita la Cina. *La Voce Info*, 2021.

<https://www.lavoce.info/archives/72703/la-questione-femminile-agita-la-cina/>

CHOWDHURY S. Current situation in Afghanistan is scary for women. *Rediff*, 2021.

<https://www.rediff.com/news/report/current-situation-in-afghanistan-is-scary-for-women/20210817.htm>

COBIELLA K, O'REILLY B, MENGLI A, DA SILVA C. Afghan women fear 'dark' future, loss of rights as Taliban seize control. *NBC News*, 2021.

<https://www.nbcnews.com/news/world/afghan-women-fear-dark-future-loss-rights-taliban-gains-ground-n1276636>

EVENT 201. <<https://www.centerforhealthsecurity.org/event201/videos.html>>

INSTITUTO DE LA MUJER. La perspectiva de género, esencial en la respuesta a la COVID-19.

<[https://www.inmujeres.gob.es/disenov/novedades/IMPACTO\\_DE\\_GENERO\\_DEL\\_COVID\\_19\\_\(uv\).pdf](https://www.inmujeres.gob.es/disenov/novedades/IMPACTO_DE_GENERO_DEL_COVID_19_(uv).pdf)>

MARANT HENING R. Experts warned of a pandemic decades ago. Why weren't we ready? National Geographic, 2020.

<<https://www.nationalgeographic.com/science/article/experts-warned-pandemic-decades-ago-why-not-ready-for-coronavirus>>

ONU MUJERES. Los efectos del COVID-19 sobre las mujeres y las niñas.

<<https://interactive.unwomen.org/multimedia/explainer/covid19/es/index.html>>

OUR WORLD IN DATA. <<https://ourworldindata.org>>

UNICEF. Children in Afghanistan. The Situation of Children and Women in Afghanistan, 2021. <<https://www.unicef.org/afghanistan/situation-children-and-women-afghanistan>>

UNITED NATIONS (UN). The impact of COVID-19 on women: policy brief.

<<https://digitallibrary.un.org/record/3856948?ln=es>>

UNITED NATIONS POPULATION FOUND (UNPFA). A Global Assessment and Case Studies on Sexual and Reproductive Health and Rights, Gender-Based Violence, and Related Rights. <<https://www.unpfa.org/featured-publication/impact-covid-19-women-and-girls-disabilities>>





# Acerca de la Querella de las Mujeres

**MÓNICA BEATRIZ BORNIA**

FACULTAD DE CIENCIAS JURÍDICAS Y SOCIALES (UNLP)

## Resumen

Se conoce con este nombre («Querella de las Mujeres») al debate académico que tuvo lugar en Europa desde mediados del siglo XIII, principalmente entre hombres: unos a favor, otros en contra de la tesis de la superioridad natural que ellos mismos se atribuían. El Humanismo, como movimiento literario y político, plantea por primera vez en Europa el proyecto de igualdad entre los sexos; una igualdad entendida como igualdad ante el conocimiento (no como valor igual de lo femenino y lo masculino).

## Palabras clave

Querella; mujeres; género; igualdad.

Para algunas gentes no es suficiente la preeminencia del sexo masculino, sino que pretenden confinar a las mujeres a una reclusión, inevitable y necesaria, a la rueca; sí, a la rueca.

MARIE LE JARS DE GOURNAY

Vivimos tiempos de grandes reivindicaciones y también, debemos decirlo, de grandes ignorancias. La lucha femenina por la igualdad no es cuestión de estos tiempos y no somos las mujeres de hoy las que más hemos hecho por obtener lo que nos corresponde.

La diferencia entre varón y mujer es y ha sido una cuestión de diseño educativo. Desde el inicio del mundo las contiendas universales lo han sido por dirimir quién se apoderaba del conocimiento, pues sería éste quien tendría el poder frente a quienes careciesen de él, «los» ignorantes (en el caso que nos ocupa «las»).

Pidiendo disculpas por el injusto y lacónico recorte histórico que haré, en pos de ganar en brevedad y contundencia, la preeminencia masculina sobre las mujeres puede resumirse en la planificación sistemática de los contenidos en los que «debe» educarse a una mujer, pues el conocimiento es poder.

Si pensamos en mujeres como Marie Le Jars de Gournay (1565-1645), para ella lo único que caracterizaba a las personas era el ser «almas dotadas de inteligencia»; por decir cosas como éstas y otras, su participación y contribución al debate político ha sido incómoda, tanto como lo fue su figura.

La cuestión de los «lugares», de nuestra participación en determinados ámbitos, no fue nunca una cuestión meramente territorial, pues no es cosa de ocupar un espacio, sino de estar a su altura.

Para **XAVIER ZUBIRI**,

El viviente se halla colocado entre las cosas, tiene su locus determinado entre ellas. Otro, un carácter modal: el viviente, así colocado, está dispuesto o situado en determinada forma frente a ellas. El *situs* se halla fundado sobre el *locus*: no hay situación sin colocación. Pero no se identifican: una misma colocación puede dar lugar a situaciones muy diversas. El viviente, así colocado y situado, se halla en un determinado estado.<sup>(1)</sup>

Esto viene a ser lo mismo que postular que no es sólo la posibilidad de estar en determinado lugar es lo que nos da pertenencia a él, sino el estar dotados del conocimiento necesario para tener una participación plena en determinadas circunstancias. Puedo ingresar a un auditorio en el cual se debata sobre física cuántica, pero a la luz de mis nulos conocimientos al respecto, no podré decir que integro esa comunidad.

Es el lugar que se le asignó a la mujer y la preparación que se le dio para ocuparlo, lo que ha hecho a su postergación en el devenir de los tiempos.

La inferioridad femenina en la historia ha sido real, producto de la enseñanza que se le ha dado según los tiempos de época para que «ocupe un determinado lugar», sin más conocimientos que los destinados a cumplir la función, se anulan las potencialidades para realizar otras diversas.

En su *Pedagogía*, **KANT** nos dice: «El hombre es la única criatura que ha de ser educada. Entendiendo por educación los cuidados (sustento, manutención), la disciplina y la instrucción, juntamente con la educación».<sup>(2)</sup> Queda claro que todos estos procesos integran la educación, la cual puede ser positiva o negativa. Quien está en condición de recibir educación, lo estará mientras dure este proceso en situación de subordinación frente a quien le educa, el cual estará allí desde una

situación de poder, ese poder surge del conocimiento, pues quien tiene los conocimientos, tiene el poder.

La educación tiene una arista imperiosa que se mantiene invisibilizada en la currícula formal, siempre abocada a los contenidos disciplinares. Esa gran olvidada es la libertad, educar para la libertad no es cercenarla, es tomar conciencia del poder que tenemos como sujetos libres e iguales y utilizarla para el bien común.

Sigue Kant:

La formación física del espíritu se diferencia de la formación moral en que ésta no se refiere más que a la libertad y aquélla sólo a la naturaleza. Un hombre puede estar físicamente muy cultivado, puede tener el espíritu muy formado, pero estar moralmente mal educado y ser una mala criatura.<sup>(2)</sup>

Ser libre es estar en dominio de una cultura que me permita desplegar todas mis capacidades en sociedad, a la vista y en público.

Aquel famoso «*sapere aude*» de Horacio: Ten el coraje de hacer uso de tu inteligencia.

Postular educar con «visión de género» constituye en sí mismo un acto discriminatorio, pues las personas no se diferencian por su género, sino por su calidad humana. Las personas nos debemos un trato acorde a nuestra dignidad humana, que no es igual a la de otros seres vivientes de la naturaleza.

La excelencia o la inferioridad de los seres no reside en sus cuerpos según el sexo, sino en la perfección de sus conductas o virtudes.

CHRISTINE DE PIZÁN

Para **PLATÓN** (387 a. C.) varones y mujeres eran capaces, sólo que la superioridad masculina era evidente, reflejada en este pasaje de *República*:

... al decir que un sexo tiene una marcada superioridad en casi todas las cosas. No quiero decir que muchas mujeres, en determinados aspectos, no aventajen a muchos hombres (...). La mujer está llamada por su naturaleza a desempeñar todas las ocupaciones, así como el hombre, solo que aquella es siempre inferior a éste.<sup>(3)</sup>

En el mundo de la Grecia antigua el rol de la mujer está instituido por una sesgada educación; como esposa, por ejemplo:

Su deber es cuidar que lo que se destina para un año no se gaste en un mes, que se hagan vestidos para los que necesitan, que los alimentos secos estén en buenas condiciones cuando se desean. Quizás sea menos grato su deber de cuidar a los esclavos cuando están enfermos; pero aquí la joven esposa se despoja de sus aprensiones (es ésta —dice ella— la tarea más placentera, pues los esclavos que son tratados bien suelen ser agradecidos y más adictos que antes).<sup>(4)</sup>

La subordinación de mujer a varón puede observarse en innumerables textos antiguos, como es bien sabido la *paideia*, entendida como formación y cultura griega, explica la preeminencia de la *polis* como sistema, y el rol de actor en ella; la *Ilíada*, por su parte era un texto formativo en virtudes, resume el pensar de aquellos tiempos la frase de Hesíodo: «La casa, después la mujer y el buey arador».

No olvidemos a **ARISTÓTELES** (384 a. C.), quien sostenía que la naturaleza había fijado la condición especial de la mujer y la del esclavo. Postulaba

que un ser en la naturaleza tenía un solo destino, pues servir para muchas cosas quitaba perfección en las tareas:

Entre los bárbaros la mujer y el esclavo están en una misma línea, y la razón es muy clara; la naturaleza no ha creado entre ellos un ser destinado a mandar, y realmente no cabe entre los mismos otra unión que la de esclavo con esclava.<sup>(5)</sup>

Platón, si bien ve superioridad en el varón, estima que hay mujeres que pueden tener las mismas capacidades que los varones. Nos habla de un estado actual de la mujer que por falta de educación no accedía al conocimiento, pero no ve impedimento alguno para que se eduque y obtenga así herramientas para desempeñar habilidades como la medicina o el manejo de armas.

Dice **JAEGER** al respecto: «Es sabido que en la antigua Atenas la mujer vivía casi siempre en un estado de incultura física y espiritual, dedicada por entero a las labores de la casa».<sup>(6)</sup>

Un hecho que retrata la resistencia a aceptar los designios masculinos se dio en la Roma antigua, cuando se suscitó un conflicto en torno de la Lex Oppia, la cual en el momento de su sanción exigía a los ciudadanos limitar la ostentación pública de riquezas, concretamente de más de media onza de oro, de vestidos llamativos o el uso de costosos carruajes. En aquella época solo las mujeres ricas podían darse el lujo de variar sus vestidos usando colores fuertes. Ceñirse a la austeridad era un principio rector en un Estado devastado por la guerra y la hambruna del pueblo. Pero con las conquistas bélicas Roma vería hacia el 195 a. C. llegar a sus hogares a generales victoriosos llenos de riquezas, las mujeres entonces clamaron por la derogación de la ley, pues exhibir las riquezas obtenidas por los hombres, era la única forma que tenían ellas de mostrar su estatus:

Si a ellas les estaba vedada la victoria en la guerra, se merecían al menos mostrar en público el orgullo que sentían hacia sus esposos. Las mujeres pedían que les fuera devuelto lo que ellas sentían como un derecho propio: la capacidad de ostentar en público los artículos de lujo derivados de los éxitos militares, políticos y económicos de sus padres, esposos e hijos. Considerada por algunos investigadores como la primera manifestación femenina de la historia, es un ejemplo de transgresión femenina de las normas impuestas por la sociedad patriarcal romana. Finalmente, la ley fue derogada.<sup>(7)</sup>

Antes de los interrogantes que vino a plantear la llegada del Humanismo, las mujeres estaban invisibilizadas en la vida pública política, su aparición en estas esferas lo era en el mejor de los casos accesoria a la de sus esposos o hijos y una excepcionalidad reservada a las élites.

El Humanismo en el siglo XV significó, para unas pocas mujeres privilegiadas, la posibilidad de acceso a una educación exquisita, en aquella época lo era cualquier acceso a los conocimientos científicos. A ellas les estaba vedado el estudio de la retórica, pues ésta preparaba para el ejercicio de funciones públicas y de gobierno.

## La Querrela de las Mujeres

Se conoce con este nombre al debate académico que tuvo lugar en Europa desde mediados del siglo XIII, principalmente entre hombres: unos a favor, otros en contra de la tesis de la «superioridad natural» que ellos se atribuían. Hasta el siglo XVIII fue un debate filosófico y político en el que se cuestionaba la dignidad de las mujeres, su capacidad intelectual y de raciocinio. Fue tema de debate, el cual se discutió en las universidades y muchos trataron de demostrar la «inferioridad natural» de las mujeres y la «superioridad natural» de los hombres, zanjada hoy; sabemos que esta

capacidad no es una cuestión de naturaleza sino social, de posibilidad de acceso al conocimiento.

Esta situación cambió en torno al año 1400 cuando intervino **CHRISTINE DE PIZÁN** (Venecia, 1364; Monasterio de Poissy, ca. 1430); este debate estuvo activo hasta la Revolución Francesa. Fue precursor del Humanismo, el cual llegará para echar nueva luz a obras clásicas y antiguas y postulará una humanidad llena de sentidos y valores. Será entonces que la filosofía comenzará a plantearse el lugar del ser humano en el cosmos, su naturaleza, origen y dignidad.

El Humanismo, como movimiento literario y político, plantea por primera vez en Europa el proyecto de igualdad entre los sexos; una igualdad entendida como igualdad ante el conocimiento (no como valor igual de lo femenino y lo masculino), y que se opone a la teoría de la «polaridad entre los sexos» de Aristóteles. Recordemos que a diferencia de éste, Platón sostenía que no es por naturaleza que la mujer es inferior al hombre, sino por la educación a la que es sometida.

Mujeres notables para su época como la mencionada Christine de Pizán, iniciaron una profunda transformación cultural; proveniente de una familia noble y rica, contó con el aval de su padre y de su esposo, quienes la impulsaron a formarse en los conocimientos disponibles en la época y a rodearse de intelectuales, Christine escribió entre otras obras una que sería emblemática para las mujeres, *La Ciudad de las Damas*:

Durante mucho tiempo las mujeres han quedado indefensas, abandonadas como un campo sin cerca, sin que ningún campeón luche en su ayuda. Cuando todo hombre de bien tendría que asumir su defensa, se ha dejado, sin embargo, por negligencia o indiferencia que las mujeres sean arrastradas por el barro. No hay que sorprenderse por lo tanto si la envidia de sus enemigos y las calumnias groseras de la gente vil, que con tantas armas las han atacado, han terminado por vencer en una guerra donde las mujeres no podían ofrecer resistencia.<sup>(8)</sup>



En un mundo donde la mayoría de la población era analfabeta y la minoría que no lo era estaba constituida por unos pocos hombres nobles y ricos, encontrar una mujer culta era una excentricidad. Una de las poderosas damas de *La Ciudad de las Damas* era la que conocemos como «Razón».

Dentro del mismo contexto de la Querrela de las Mujeres, encontramos a **MARIE LE JARS DE GOURNAY** (1565-1645), escritora y filósofa autodidacta. Sostenía que la única característica esencial que diferencia a los seres humanos radica en el alma dotada de inteligencia. Su participación y contribución al debate político ha resultado incómoda para la historia del pensamiento y su figura lo fue para algunos de sus contemporáneos.

Admiradora de la obra del filósofo Michel de Montaigne, estableció con él una relación intelectual en la que él la consideró siempre como su hija adoptiva. El pensador se convirtió no sólo en admirador de las ideas de Marie sino que la alentó a escribirlas y publicarlas, algo totalmente revolucionario para su tiempo.

Marie señaló con contundencia y convicción, que la desigualdad entre los sexos no está en la naturaleza, sino en la prohibición del acceso de las mujeres al conocimiento. Esta idea está en la base de su pensamiento, como en el de Christine de Pizán, ambas reivindican el derecho de las mujeres a la educación, pero no a cualquier tipo de educación, sino una educación de calidad que les permita ser independientes, libres y tener la posibilidad de elegir su proyecto de vida en el que quepa, para aquellas que lo deseen, dedicarse a una vida de estudio en las mismas condiciones que lo hacen los hombres.

**MARIE LE JARS DE GOURNAY** escribió, en 1622, «Sobre la igualdad de hombres y mujeres»; allí defendía algo que se repetiría de manera reiterada en los siglos posteriores, que las mujeres y los hombres sólo se diferencian

físicamente y que si las mujeres no estaban capacitadas para abordar cuestiones como la ciencia, la filosofía o la política era simplemente porque se les había impedido el acceso al estudio.

Ella conocía por experiencia propia la desautorización masculina, dueña de un espíritu aguerrido lo denunció en diversas oportunidades y buscó formas y caminos para afianzar su palabra, sus capacidades y abrir con ello nuevos espacios políticos y simbólicos en el que las mujeres pudieran estar, hacer y decir de igual manera que los hombres.

La naturaleza de toda persona exige, en virtud de su dignidad, ser miembro de una sociedad. A diferencia de los animales inferiores que no pasan de ser agrupaciones colectivas formadas por simples individuos. Las personas somos seres de comunicación, de letras, de símbolos, en definitiva destinados a los sentidos valiosos. Quien no logre incorporarse a un cuerpo de comunicaciones sociales, le será imposible llegar a la plenitud de su vida, a sus actos de razón, pues a todo ser humano su dignidad le grita: educación.

Podríamos tener varios enfoques de la historia de la humanidad, y realizar diversas lecturas de ella según dónde dirijamos el lente: a hechos, mitos, leyendas, valores, personas..., pero el sentido de la historia está dado por la «visión», que es una forma de conocimiento de lo humano.

El conocimiento objetivo sería una utopía, desde que Aristóteles lo definió como saber desinteresado. Pero sucede que ningún acontecimiento humano es objetivo; al decir de Dilthey, el conocer es en realidad un «comprender», pues las cosas realizadas por el ser humano, siempre están humanizadas, siempre tienen un valor y un sentido.

Para María Zambrano, la legitimidad del conocimiento histórico, sólo se justifica por el hecho de necesitar extraer de la historia, de las cosas

pasadas, su sentido; transformar el acontecimiento en «libertad». Todo suceso de discriminación histórica debe servirnos en la actualidad para comprender que han sido trozos de ignorancia que por conocimiento se han superado, permitiéndonos acceder a la idea de libertad en su pleno sentido.

La discriminación no es más que ignorancia bruta, en estado de naturaleza, propia de seres que por su falta de ilustración no pueden comprender la esencia única de lo «humano».

La libertad está en la raíz del vivir humanamente, es necesidad, es ése elegir a cada instante en el cual voy eligiendo el que seré, pues cada instante decisivo puede determinar la vida entera.

Aquello que debemos tener muy en claro es que la discriminación histórica de la mujer fue sellada con su entrada a una espesa niebla cultural de la que no pudo salir por muchos siglos. En esta niebla, también habitaban muchos varones. Esta metáfora nos remite exactamente a la imagen que deseo inocular en el pensamiento del lector, la espesura de la ignorancia, un mundo sin letras no genera ideas, pues los humanos pensamos en letras.

Aun hoy, muchos varones y mujeres viven en la niebla, la diferencia entre aquellos tiempos y éstos, es que en el pasado, la privación de la cultura era impuesta a muchos contra su voluntad, mientras que hoy muchos ingresan a la ignorancia por su propia decisión.

Pensar siempre fue un acto de valentía y libertad, la llamada «opinión pública», es hoy uno de los lugares más adecuados para ejercer la ciudadanía civil, es donde se legitiman los pensamientos, es publicidad.

El pensamiento de las mujeres fue largamente silenciado a fuerza de educación, es por esto notable la obra de Christine de Pizán, quien en *La*

*Ciudad de las Damas*, cuando refiere a una de ellas, Razón, quien la alienta a sumergirse en la hondura de los saberes, le dice:

Ahora queda diseñada la gran obra que he preparado para ti —me dijo Razón—, sólo tienes que esforzarte en cavar la tierra, siguiendo la línea que yo te he trazado con mi regla. Obedeciendo sus órdenes empecé a cavar con todas mis fuerzas.<sup>(8)</sup>

## Bibliografía

- (1) ZUBIRI X. *Sobre el hombre*. Madrid: Alianza, 2018; p. 11.
- (2) KANT I. *Pedagogía*. Madrid: Akal, 2003; p. 29 y p. 61.
- (3) PLATÓN. *República*. Buenos Aires: Eudeba, 1985; p. 292.
- (4) KITTO HDF. *Los griegos*. Buenos Aires: Eudeba, 2007; p. 237.
- (5) ARISTÓTELES. *Política*. Buenos Aires: Editorial Clásicos Petrel, 1986; p. 19.
- (6) JAEGER W. *Paideia*. México: Fondo de Cultura Económica, 2004; p. 642.
- (7) BORNIA MB. *Corruptorado. El origen de las clases corruptas*. Buenos Aires: Biblos, 2019; p. 30.
- (8) DE PIZÁN C. *La Ciudad de las Damas*. Madrid: Siruela, 2001; p. 69 y p. 79.



# Aportes sobre género y salud

**FLORENCIA MONTIEL MORALES**

ESPECIALISTA EN ABORDAJE DE LAS VIOLENCIAS INTERPERSONALES Y DE GÉNERO (UNLP)

MAESTRANDA EN GÉNERO, POLÍTICAS Y SOCIEDAD (FLACSO)

## Resumen

Las ponencias realizadas en el marco del I Congreso Virtual Internacional e Interdisciplinario de la Salud de la Mujer (UNLP, 2020), por especialistas en disciplinas abocadas a la problemática de género y salud expresan un abordaje interseccional que acentúa y profundiza el análisis de la violencia por motivos de género, así como también la relación con la salud en el campo de lo social. Se plantea asimismo el desarrollo de conceptos como sexo e identidad sexual, que permiten abordar las preguntas disparadoras que plantean estas situaciones.

## Palabras clave

Género; salud; violencia; sexo.

## Introducción

El simposio denominado «Género y Salud» se desarrolló en el marco del I Congreso Virtual Internacional e Interdisciplinario de la Salud de la Mujer (UNLP, 2021), del que participaron la mayoría de autores de esta obra.

Como parte del simposio se contó con las exposiciones de los siguientes especialistas, las doctoras María Alejandra Orozco y Graciela Lopez Gallardo, y las licenciadas Lorena Setien y Verónica Aspiroz Cleñan.

Las presentaciones realizadas por las autoras conforman una hoja de ruta en el abordaje interseccional de las violencias por motivos de género, y expresan la vinculación existente entre los aportes de los estudios de género y feministas al campo de la salud.

Las categorías identitarias y sexo-genéricas son propuestas como coordenadas necesarias para vincular los aspectos relacionales, sociales, culturales e históricos constituyen las relaciones sociales.

¿De qué forma se vincula la salud con el campo de lo social? ¿Qué implica la transversalización de la perspectiva de género en la formación de profesionales de la salud? ¿Qué impacto tiene esto en la atención multidisciplinar en situaciones de violencia de género abordadas desde las instituciones de salud? ¿Es posible un abordaje en salud integral y comunitaria que contemple los derechos colectivos, los derechos de las mujeres y en particular de las mujeres indígenas y derechos de la Madre Tierra? Son algunas de las preguntas que interpelan a las autoras, quienes las abordan desde sus campos disciplinares.

En «Salud sexual, anticoncepción y relaciones de género», las autoras problematizan en clave reflexiva el rol de lxs profesionales de la salud en relación al género en el ámbito de la consulta médica. El desarrollo de conceptos como género, sexo, identidad sexual permiten abordar las

preguntas disparadoras que plantean: ¿qué lugar ocupa el cuerpo de las mujeres y sus decisiones sobre su sexualidad y su reproducción en las relaciones de género vigentes? La salud sexual y las prácticas anticonceptivas, ¿son un dispositivo de control del cuerpo de las mujeres o un mecanismo de transformación y subversión de la dominación masculina?

Es allí que la noción de patriarcado cobra relevancia, en tanto dispositivo social que marca las relaciones de poder entre hombres y mujeres. Este sistema de dominación institucionalizado a nivel global, configura la división sexual del trabajo entre trabajo productivo y trabajo reproductivo. Es la disputa centrada en el control del cuerpo de las mujeres la emergente a la reflexión sobre las prácticas médicas que garantizan derechos sexuales y (no) reproductivos.

Desarmar los mitos del amor romántico, que sentimentaliza los vínculos y expresa una falsa complementariedad que promueve a la conyugalidad como una necesidad y valor simbólico, y el mito de la Mujer-Madre, que establece la maternidad como destino, atribuyéndole a las mujeres supuestas cualidades innatas que las hacen aptas para el cuidado, contribuyen a «hackear» las creencias que niegan, ocultan e invisibiliza las violencias hacia las mujeres, y que se configuran dentro de los discursos morales, que indefectiblemente recaen de forma prejuiciosa sobre las conductas sexuales de las mujeres, operando como dispositivos de control del placer, y atentando contra la autonomía y la libertad de estas en el ejercicio de una vida sexual plena y placentera.

El trabajo «De machis parteras, y mujeres poderosas del arco iris», por su parte, recupera las historias de las mujeres mapuches en la localidad de Los Toldos en tanto cartografías construidas en, del, por y para el Pwelmapu.

Para el pueblo mapuche la concepción de persona se traduce como «Che», e implica el reconocimiento de cuatro cuerpos que coexisten, el ancestral, emocional, físico y mental. Los médicos tradicionales machis atienden cada uno de esos cuatro cuerpos en los que persona y naturaleza no se hallan disociados, sino que son parte de una misma continuidad. En la cosmovisión mapuche la territorialidad y los elementos de la Naturaleza no son elementos no vivos, sino parte de los espíritus ancestrales y de allí la importancia de señalar la unidad con la biodiversidad.

Las reflexiones en torno a la enfermedad, dolor o padecimiento como «el medio a través del cual la sociedad establece su marca en el individuo» permiten comprender que el origen y las causas no solo tienen una manifestación en el cuerpo físico sino que ese padecimiento proviene de una historia familiar, de la historia colectiva del pueblo mapuche. Es la irrupción en el modo de vida ancestral, la imposición de creencias, la pérdida de la lengua nativa lo que genera un daño transgeneracional, y que también se manifiesta en el presente cuando las mujeres comienzan a recordar. Es el cuerpo emocional el que en sueños, o en rondas delante del fuego, en cantos o conversaciones duales o plurales emerge.

El escapar, huir, disparar, lexemas de uso frecuente en los relatos, exponen la estrategia que prevaleció cuando las características del enfrentamiento implicaron límites para la agencia en un contexto de sometimiento e incorporación forzada (MALVESTITI, 2017:18).

Atender la salud de las mujeres indígenas conlleva observar la ausente incorporación de las prácticas ancestrales de la medicina indígena en el sistema de salud del Estado argentino y con ello dar cuenta de las asimetrías de poder en lo económico, social y político pues para el pueblo mapuche es imprescindible que se pueda ejercer el derechos a la salud según la propia matriz cultural, atendiendo en el abordaje a cuatro



enfoques: de derechos humanos, de derechos colectivos o comunitarios, derechos de la mujer, y en tanto habitantes del territorio Pwelmapu, derechos de la Madre Tierra.

El trabajo «Violencia basada en género: una pandemia invisible» es un recorrido sociohistórico en clave de derechos, salud y género donde el cruce entre estas perspectivas contribuye a considerar el rol y posibles abordajes dentro del servicio de salud.

El sector salud detecta y registra cuando tiene graves connotaciones pero posee mínimos registros de la violencia que se produce en la cotidianidad del hogar, la que produce menoscabos en la vida en general de las mujeres y por ende en su salud integral. Ese patrón institucional constituye uno de los factores por los cuales los registros de morbilidad por violencia resultan escasos.

El concepto de ruta crítica, acuñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), refiere al proceso que se construye a partir de las decisiones y acciones que ejecutan las mujeres en situación de violencia de género en pos de la recuperación de derechos que les han sido vulnerados. Esto implica identificar los tipos y modalidades en que la violencia de género es ejercida, y considerar la multiplicidad de factores que se inscriben subjetiva y materialmente como límite en la posibilidad de vivir una vida libre de violencias.

La violencia basada en el género es explícitamente una violación a los derechos humanos, y constituye un grave problema de salud colectiva.

La pandemia de COVID-19 ha interrumpido el acceso a servicios de salud sexual y reproductiva entre otras, obstaculizando la capacidad institucional de brindar respuesta en la atención de casos de violencia por motivos de

género a mujeres, niñas y colectivo LGBTIQ, según lo advertido por el Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA).

Es por ello que la implementación plena de la normativa de prevención y erradicación de la violencia, como así también el trabajo interinstitucional que garantice acciones costo-afectivas para la protección y asesoramiento de mujeres en situación de violencia de género, sistematización de la información, implementación de guías de actuación para servicios de salud, formación transdisciplinar con perspectiva de género y unificación de acciones judiciales y sanitarias en pos de evitar la fragmentación de las acciones pueden ser consideradas como abordajes propositivos en el campo de la salud comunitaria.

Los trabajos aquí presentados nos permiten analizar el papel de la mujer en la sociedad y en el territorio, reconociendo las diferencias de roles y la situación desigualitaria que se inscribe en la trama de vida. El patriarcado, la naturalización de lo reproductivo como responsabilidad «femenina», la separación entre producción y reproducción, el racismo y la colonialidad, son factores presentes en la construcción hegemónica, dando lugar a procesos de injusticia estructural.

## Conclusiones

Las autoras proponen reflexiones abiertas, preguntas consistentes y diálogos que insisten en hacer visibles desde el campo de la salud que el enfoque de género y el de derechos humanos son constitutivos de la política social y, por tanto, como señaló el sanitarista argentino Floreal Ferrara, la salud es siempre lucha, en tanto búsqueda incesante de la sociedad. Una apelación constante a la solución colectiva de los conflictos que plantea la existencia.

# Género, salud, violencia intrafamiliar y ruta crítica en los casos de violencia de género

**GRACIELA LÓPEZ GALLARDO**

MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

ESPECIALISTA EN VIOLENCIA INTRAFAMILIAR

## Resumen

Objetivos: describir, sintéticamente, las relaciones existentes entre las nociones de género, salud, violencia intrafamiliar y ruta crítica en los casos de violencia de género. Trasfondo del conocimiento: teoría de la ruta crítica en los casos de violencia intrafamiliar. Método: indagación de las relaciones fácticas existentes entre la categoría género, la violencia intrafamiliar, así como las determinaciones sociales, el enfoque de interseccionalidad y los indicadores epidemiológicos de la salud. Conclusiones: resulta imprescindible e imperativo, para contribuir a modificar indicadores de morbi-mortalidad, analizar la ruta crítica de las víctimas de violencia intrafamiliar, evaluar las respuestas institucionales y la capacitación del capital humano con perspectiva de género, tal como plantea la Ley Nacional Micaela (24.779). La perspectiva de género, de derechos humanos, equidad social e interculturalidad, comparten el objetivo común de hacer visible y reconocer a las personas que por razones de género, sexo, edad, etnia/raza, cultura, orientación sexual, han sido excluidas y discriminadas.

## Palabras clave

Género; violencia intrafamiliar; salud; ruta crítica.

## Introducción

La categoría de género es un elemento constitutivo de las relaciones sociales, basadas en las diferencias percibidas entre los sexos y es una forma primaria de relaciones significantes de poder.<sup>(1)</sup> De allí su relevancia cuando nos referimos a salud y derechos humanos, ya que los contextos de desigualdades se traducen en violatorios de derechos y se manifiestan en las maneras diferenciadas de enfermar y/o morir. El concepto de género estratifica socialmente y condiciona problemas de salud diferentes, así como factores de protección o vulnerabilidad. Interactúa con otros estratificadores: etnia/raza, clase social, edad, territorio y cultura. La igualdad de género es un derecho humano fundamental y uno de los cimientos para construir un mundo pacífico, próspero y sustentable.

Las determinaciones sociales y género, se objetivan en el acceso desigual a los recursos sociales y a las condiciones materiales. Como refiere BREILH,<sup>(2)</sup> las relaciones de poder enajenan las posibilidades de realización vital, en tanto configuran una matriz de «triple inequidad», conformada por la inequidad de género, de etnia/raza y de clase social. Se articulan con las formas de producción capitalista, que determinan los modos de vida de los pueblos, condicionando los estilos de vida con las consecuentes vulnerabilidades y consecuencias diferenciadas en la salud y en la enfermedad de mujeres u otras identidades de género: «Las relaciones de poder de una sociedad, implican la imposición de un sistema de explotación social y de la naturaleza, que reproduce sociedades no sustentables, inequitativas y malsanas».<sup>(2)</sup>

En consecuencia, las injusticias y violación de derechos por razones de género se traducen en violencia, que afecta a las mujeres y a otras identidades de género por su sola condición, constituyendo un atentado contra la integridad, la dignidad y la libertad de las víctimas,

independientemente del ámbito en el que se produzca. La máxima expresión de la discriminación y violación de los derechos humanos en los casos de violencia contra las mujeres, niñas, adolescentes y disidencias, se expresa, particularmente, en el ámbito intrafamiliar.

Este capítulo centra su desarrollo en las mujeres, las niñas y las adolescentes, sin desconocer las violencias ejercidas hacia otras identidades de género. Las razones responden a: a) los feminicidios, punta del iceberg que muestra las trágicas muertes evitables; b) una experiencia de desarrollo territorial de un servicio de salud, en Santa Rosa, La Pampa, República Argentina, que contribuyó a instalar tal cuestión como imperiosa y urgente, para proteger la salud e integridad de las víctimas, drama que afecta la salud individual, familiar y colectiva. Las voces de las víctimas nos obligaron a repensar nuestra práctica profesional y comprender que las mujeres y niñas/os y adolescentes, concurren por diversas causas a las instituciones (especialmente escuelas, servicios de salud, policía y poder judicial) y es una responsabilidad de quienes trabajamos en las instituciones detectar las distintas máscaras de la violencia que concluye con la carga oculta de la salud y sus fatales consecuencias, como refiere **PITANGUY.<sup>(3)</sup>**

También, se ha señalado que las mujeres podrían tener un mayor riesgo de muerte materna por violencia intrafamiliar. Las muertes maternas por esta causa, ocurren tanto en los países llamados desarrollados como en los países en vías de desarrollo. No obstante, debido a factores que incrementan la vulnerabilidad, como menores opciones de prevención para embarazos no deseados, barreras para el acceso a los servicios de salud, menor protección legal y, frecuentemente, con un mayor grado de subordinación a los hombres producto de sociedades con fuerte arraigo patriarcal. Se puede sugerir que las mujeres de los países del tercer

mundo, probablemente tengan un riesgo mayor de muerte materna por violencia intrafamiliar que las mujeres de los países llamados «desarrollados», vinculado a variables tales como factores socioeconómicos, nivel de instrucción, población rural o suburbana. Incluir a la violencia intrafamiliar como parte integral de las estrategias de promoción de la salud materna, podría facilitar la meta de reducción de la mortalidad materna en un 75 %, para el año 2015, planteaban los incumplidos Objetivos del Milenio, y con los nuevos desafíos de los Objetivos y Metas del Desarrollo Sostenible que propone lograr para 2030, la equidad de género en su quinto objetivo. Un estudio realizado en Costa Rica mostró que el 49 % de las mujeres fueron golpeadas durante su embarazo, generando graves consecuencias en su salud. Otra investigación en Ciudad de México, reveló que el 20 % de mujeres embarazadas sufrió alguna vez golpes en el abdomen por su pareja, con idénticos resultados y se ha estimado que las violaciones y las violencias contra mujeres por sus cónyuges/parejas, constituyen la tercera causa más importante de morbilidad y mortalidad de las mujeres (OPS).<sup>(4)</sup>

## Desarrollo

El Fondo de Naciones Unidas ha definido que muchas mujeres, entre ellas las trans-género, las de género diverso, las intersexuales y colectivos LGTBIQ (lesbianas, gays, trasngénero, transexual, travestis, bisexuales, intersex, queer) se enfrentan a formas complejas de discriminación, por razones de edad, raza, condición étnica, discapacidad o situación socioeconómica, que se interseccionan con la discriminación por motivos de género. Entonces, género, derechos humanos y equidad social, son dimensiones estructurales para la comprensión de tal complejidad social

que, con la sistematización y monitoreo de las desigualdades, permitirían una mayor equidad en salud.

La violencia intrafamiliar (VIF), expresión dramática de la violencia de género, es un grave problema social, de salud colectiva y de seguridad ciudadana, presente en todas las comunidades, generando muerte y enfermedad; un obstáculo para el desarrollo socio-económico y una violación flagrante de los derechos humanos de mujeres y niñas/os, adolescentes y otras identidades de género, víctimas ocultas de este trágico escenario.

La Ley Nacional 26.485 (ley de protección integral para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres en los ámbitos en que desarrollen sus relaciones interpersonales), en el artículo 4 dice:

Se entiende por violencia contra las mujeres toda conducta, acción u omisión, de manera directa o indirecta, tanto en el ámbito público como en el privado, basada en una relación desigual de poder, que afecte su vida, libertad, dignidad, integridad física, psicológica, sexual, económica o patrimonial, como así también su seguridad personal. Quedan comprendidas las perpetradas desde el Estado o por sus agentes.<sup>(5)</sup>

A sus efectos, la Ley N° 11, para la prevención y el tratamiento integral de la violencia de género (2007) de Galicia (España), expresa:

Se entiende por violencia de género cualquier acto violento o agresión, basados en una situación de desigualdad, en el marco de un sistema de relaciones de dominación de los hombres sobre las mujeres y disidencias, que tenga o pueda tener como consecuencia un daño físico, sexual o psicológico, incluidas las amenazas de tales actos y la coacción o privación arbitraria de la libertad, tanto si ocurren en el ámbito público como en la vida familiar o personal.

La Convención de Belém do Pará para Prevenir, Sancionar y Erradicar la Violencia Contra la Mujer, representa un avance sustancial en relación a la protección de los derechos de las mujeres, pues reconoce la violencia

contra ellas como un delito, y una violación de sus derechos humanos. Además, establece una serie de medidas jurídicas y pedagógicas dirigidas a sancionar, prevenir y erradicar la violencia contra la mujer, definiendo como un derecho humano el «derecho a una vida libre de violencia tanto en el ámbito público como en el privado» (OEA, 1994). En tal convención se fundamentan los marcos legales vigentes en la República Argentina, dado que es un hito en la historia de la lucha por justicia y equidad de género.

Para reconocer su gravedad, magnitud y trascendencia, resulta imprescindible considerar el concepto de *ruta crítica* (RC), variable que contiene un valor decisivo para el análisis de las respuestas institucionales vinculadas a los indicadores de enfermedad y muerte por esta causa. Como menciona la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la RC es el proceso que se construye a partir de la secuencia de decisiones tomadas y acciones ejecutadas por las víctimas en búsqueda de ayuda, los factores intervinientes y su percepción de las respuestas institucionales (OPS).<sup>(6)</sup> En la primera publicación de OPS, hasta donde resulta conocido, se ha explicitado el concepto de RC y, en ella, puede encontrarse apreciaciones acerca de VIF:

La violencia intrafamiliar causa más muertes e incapacidad entre las mujeres de 15 a 44 años que el cáncer, la malaria, los accidentes de tráfico e incluso que la guerra. La violencia intrafamiliar es un problema social y de salud, que afecta de manera silenciosa y sistémica a importantes sectores de la población, especialmente a grupos muy vulnerables, como niños/as, adolescentes y mujeres, contra los cuales amenaza pasar de una violencia endémica a una violencia epidémica en el próximo milenio (OMS, 2001).

Actualmente definida como pandemia en la sombra (ONU 2020), por afectar a importantes sectores de la población particularmente mujeres, niñas, niños y adolescentes y atravesar los distintos territorios continentales.



La RC se inicia con la decisión de las mujeres víctimas de tomar nuevamente el control de su vida. Pese a la relevancia individual, familiar, psicosocial, institucional y social, no abundan investigaciones de esta dimensión de la violencia intrafamiliar, que permitiría conocer los factores impulsores o inhibidores que influyen en los escenarios que recorren las mujeres, las dificultades encontradas y las respuestas institucionales de los distintos sectores, como servicios de salud, poder judicial, educación, policía y organizaciones informales.

Relacionar el concepto de violencia basada en género, la violencia intrafamiliar, las respuestas institucionales y la capacitación de capital humano, con perspectiva de género, tal como plantea la Ley Nacional Micaela (N° 24.779), resulta imperativo e imprescindible para contribuir a modificar indicadores de morbimortalidad. La perspectiva de género, de derechos humanos e interculturalidad comparten el objetivo común de hacer visible y reconocer a las personas que, por razón de su género, sexo, etnia/raza, cultura, edad u orientación sexual, clase social, han sido excluidas y discriminadas.

Teniendo en cuenta que los feminicidios son la expresión extrema de la violencia de género, particularmente en el ámbito intrafamiliar, requiere capacitación y pese a que existe un marco legal (la ya mencionada Ley Nacional 26.485), no se modifican estos indicadores y, por lo tanto, nos interpelan para actuar con debida diligencia para que la ruta que transitan las víctimas no sea crítica, sino exitosa. Los escasos datos, los sub-registros y la ausencia de políticas públicas claras y concretas, concluyen en enfermedad y/o muerte. La reflexión crítica y constructiva en los ámbitos institucionales y académicos, contribuiría a modificar esta trágica realidad tal como muestran los escasos datos disponibles.

Los movimientos de mujeres le dieron mayor visibilidad, pero no alcanzan para cambiar tan dolorosa realidad, fundada en una sociedad sustentada en inequidades estructurales, desemejanza en el ejercicio de poder; que reproduce mitos y estereotipos, naturalizando comportamientos violentos en los espacios institucionales, sociales y familiares. Las discriminaciones inexorablemente generan injusticias y violan el estado de derecho. Los movimientos feministas afroamericanos nos dieron otra perspectiva vinculada al concepto de interseccionalidad.

La categoría, en términos generales, se presenta como enfoque analítico de las diferencias sociales que aborda el fenómeno étnico racial y de género en este sistema capitalista y su gravitación cuándo se cruzan en una misma persona, diferentes modalidades y formas de discriminación/opresión, analizando particularmente la relación entre la discriminación racial y sexual/género.<sup>(7)</sup>

En definitiva, la gravedad de la desvalorización de esta problemática está basada en un complejo proceso sociohistórico que concluye con la naturalización, con la invisibilización social e institucional y la consecuente destrucción física, sociopsíquica y económica de las mujeres y otras identidades de género.

Se invisibiliza la violencia intrafamiliar cuando no se la registra adecuadamente, cuando no se la considera un problema de salud pública, cuando no se reconocen algunas de sus manifestaciones explícitas e implícitas, cuando se la reduce a un problema privado e individual y no se la valora como un hecho social sustentado en inequidades de clases sociales, de etnia, raza, género y territorio, siendo el cuerpo un componente fundante de éste. Como refiere **ANA MARÍA FERNÁNDEZ** (1993), «lo invisible no es lo oculto, sino lo negado, lo interdicto de ser visto».

La violencia intrafamiliar es un problema social complejo, multifacético y extendido; presente en todas las clases sociales, en todos los niveles socioeducativos, agravada por las determinaciones que la atraviesa. El entramado de estructuras culturales, sociales, legales y relacionales, dificultan su comprensión, detección y su abordaje integral, multidisciplinario y articulado, que evitaría la fragmentación de las intervenciones que devienen en violencia institucional y social.

Las respuestas institucionales son fundamentales para fortalecer, en la víctima, el sostenimiento de la decisión de avanzar hacia el logro de una vida libre de violencia. Por ello, el proceso de investigación de la RC de las mujeres víctimas de violencia, resulta relevante para identificar los procedimientos que funcionarios y funcionarias del sistema institucional ponen en práctica. Por otra parte, la investigación científica de la RC resultaría una valiosa herramienta para el establecimiento de programas dirigidos a mujeres en situación de violencia, incluyendo como eje sustantivo la prevención, que articulen sus acciones y contribuyan a modificar su impacto en la libertad, en la salud y en la seguridad ciudadana; es decir, en la vida de las mujeres y del conjunto social. Detenerse en la capacitación con enfoque de género, en la reflexión crítica y constructiva de los comportamientos institucionales, permitiría analizar la ruta que recorren las víctimas y sus consecuencias, iniciando un camino que contribuiría a mejorar sus respuestas y, por tanto, modificar positivamente los indicadores evitables de morbi-mortalidad por razones de violencia intrafamiliar.

Para ello, una de las tareas fundamentales es revisar cuál es el recorrido de las mujeres víctimas de violencia dentro de las instancias competentes; cuáles son los factores facilitadores o inhibidores que

intervienen, con el fin de contribuir a estructurar procesos de abordaje y seguimiento que permitan evaluar la articulación interinstitucional.

El fortalecimiento de la formación y la capacitación con perspectiva de género de quienes institucionalmente son partícipes imprescindibles en la RC de las víctimas, permitiría reconocer la importancia que merece tal afección a la salud individual y colectiva y podría generar nuevos conocimientos, incrementando la idoneidad para actuar adecuadamente y disminuir la ansiedad, dudas, temores de las víctimas frente a la posibilidad de iniciar una ruta legal, usualmente desconocida para ellas.

Por otra parte, la realidad de un sistema de salud segmentado y fraccionado, que se apoya escasamente en la prevención y que tiene altos índices de impunidad, señala la necesidad de investigar la cantidad y calidad de servicios para las sobrevivientes de violencia de género, en toda la geografía nacional. Los servicios de salud otorgan un espacio particularmente apropiado para determinar la trascendencia de la violencia de género, por tratarse de micro-áreas decisivas para las mujeres y para la actuación de los equipos de salud. Por ello, además de capacitar a sus funcionarios y funcionarias con perspectiva de género para la detección, el manejo y la derivación, es necesario elaborar programas que garanticen el acceso a los servicios, la calidad de las intervenciones y construcción de redes, como nuevo paradigma de gestión democrática y colectiva. Además, con el enorme aporte de la epidemiología social, como una ciencia relevante para investigar y describir la dinámica de la violencia de género, particularmente en el ámbito violencia intrafamiliar, su distribución, su territorialidad, su temporalidad, aportando nuevos conocimientos sobre su magnitud y, en consecuencia, en la implementación de políticas públicas que ponderen este grave problemática de salud, en escenarios complejos.

Revertir la RC para que resulte exitosa, requiere abordajes oportunos y académicamente responsables. Para tal fin, el equipo de trabajo del mencionado centro de salud, propuso algunos ejes para incluir en las prácticas territoriales, en los servicios de salud:

- Priorizar, en las políticas públicas, la violencia de género, la violación sistemática de los derechos humanos por razones de género y las inequidades sociales, con acciones concretas y territoriales, es responsabilidad del Estado, garante de un estado de derecho.
- Crear el mapa de la RC que recorren las víctimas sobrevivientes de VG, cuya información resulta fundamental para la planificación estratégica, organización política y técnica de cualquier territorio.
- Promover la investigación cuali-cuantitativa de las respuestas institucionales del sistema público y privado, en el ámbito local y generar programas de formación con enfoque de género. Entendiendo que dicha categoría analítica, resulta fundamental para el análisis de las inequidades sociales y no una simple reducción a programas dirigidos a mujeres. Los programas sólo enfocados en mujeres, son de bajo impacto para modificar una realidad negativa, por desconocer los contextos sociohistóricos del proceso salud, enfermedad, cuidado, atención y las determinaciones sociales que la atraviesan.
- Desarrollar prevención cuaternaria, como un campo de intervención para evitar el daño que genera el exceso de medicalización en las víctimas de violencia, y sugerir sólo intervenciones éticas y técnicamente aceptables e idóneas.
- Formular recomendaciones para la elaboración de una guía centrada en un modelo de prevención, atención, acompañamiento

y evaluación para el abordaje de la violencia basada en género, en el contexto intrafamiliar.

- La construcción de redes para la articulación intra e interinstitucional que eviten las intervenciones fragmentadas que actúan como un factor inhibitor en las víctimas y aumentan la fragmentación emocional y corpórea de quienes sufren violencia.
- Describir las representaciones, percepciones, creencias y mitos de las personas que prestan servicio en el ámbito territorial, como construcciones sociales determinantes en las prácticas y actitudes que apoyan su quehacer.
- Identificar situaciones, percepciones y acciones de las mujeres afectadas por la violencia de género en el ámbito intrafamiliar.

Es necesario reflexionar acerca de la formación académica en ámbitos universitarios, como desafío ineludible para que no se restrinja a un modelo biomédico hegemónico, sino educar profesionales que adquieran conocimientos y desarrollen aptitudes centradas en la construcción social, histórica y cultural del proceso salud-enfermedad-cuidado-atención, con la incorporación de la perspectiva de género al campo de la salud. La formación universitaria estereotipada, descontextualizada y ahistórica, propone servicios de salud centrados en dar respuesta a la enfermedad como única variable posible y no a la complejidad social que implica pensar en salud como una construcción histórico-social.

La sistematización de las experiencias de los equipos de trabajadoras/os y diversidades en los territorios reales, debiera ser un enfoque metodológico para el análisis crítico de los procesos y experiencias sociales de las comunidades y de los equipos de trabajo, para

su ordenamiento y reconstrucción, generando nuevos e innovadores conocimientos.

La innovación tecnológica, imprescindible por cierto, generó grandes cambios en los servicios de salud, educación y otros, pero no alcanza para dar respuesta a las necesidades de salud de los pueblos, intrínsecamente relacionadas con las complejidades constitutivas de los escenarios donde viven y actúan los equipos de salud. Resulta urgente la revisión de las funciones del capital humano, para imaginar instituciones centradas en lo social, en el conocimiento de las determinaciones de clase social, de etnia/raza, de género, que atraviesan el proceso salud/enfermedad y en los nuevos paradigmas de gestión colectiva. Esta mirada contrahegemónica cambia la perspectiva de análisis de la compleja problemática vinculada a la violencia de género, muy especialmente en su modalidad doméstica y, por tanto, contribuiría a posibilitar la potencialización del capital humano y la creación de alternativas para favorecer la vida de las víctimas de violencia de género en el ámbito intrafamiliar y transformar la ruta que transitan en la búsqueda de ayuda.

**AGRADECIMIENTOS:** Agradezco al Dr. Carlos Cornaglia y a la Lic. María Angélica Lucero, por sus saberes y solidaridad.

## Bibliografía

- (1) SCOTT J. El género: una categoría útil para el análisis histórico. *Op. Cit.* 2002;14:9-45.
- (2) BREILH J. El género entre fuegos: inequidad y esperanza. Quito: Centro de Estudios y Asesoría en Salud (CEAS); 1996.

<http://repositorio.uasb.edu.ec/bitstream/10644/3552/1/Breilh,%20J-CON-187-Genero%20entrefuegos.pdf>

- (3) HEISE LL, PITANGUY J, GERMAIN A. Violence against Women: The Hidden Health Burden. World Bank Discussion Papers; No. WDP 255; 1994. Washington DC: The World Bank.  
<<http://documents.worldbank.org/curated/en/1994/07/442273/violence-against-women-hidden-health-burden>>
- (4) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). *Muertes maternas y violencia intrafamiliar contra las mujeres: repensando la salud materna en los Objetivos de Desarrollo del Milenio*. Washington DC; 2005.
- (5) Ley Nacional 26.485 de protección integral para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres en los ámbitos en que desarrollen sus relaciones interpersonales.
- (6) OPS, PROGRAMA MUJER, SALUD Y DESARROLLO. Ruta Crítica de las mujeres afectadas por la violencia intrafamiliar en América Latina (Estudios de casos de diez países) Washington: DC; 2000; p. 89.
- (7) FLORES CHANG M, POLA MJ, HERNÁNDEZ JC, MATA MD. Ruta Crítica de las dominicanas sobrevivientes de violencia de género. Santo Domingo; 2007.
- (8) SERRANO GALLARDO P. La perspectiva de género como una apertura conceptual y metodológica en salud pública. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2012;38:811-822. <[https://www.researchgate.net/publication/317521510\\_](https://www.researchgate.net/publication/317521510_)>
- (9) LÓPEZ GALLARDO G. Ruta crítica en los casos de violencia intrafamiliar contra la mujer (Tesis). Ricardo Vergara Ediciones; 2016.
- (10) LÓPEZ GALLARDO G (comp.). Tópica .Violencia y Maltrato. *Cuadernos*. 2019;VI(7).
- (11) INSTITUTO VERACRUZANO DE LAS MUJERES. Diagnóstico de Violencia de Género en Veracruz. La Ruta Crítica que siguen las mujeres afectadas por Violencia Familiar. Gobierno del Estado de Veracruz de Ignacio de la Llave; 2007.





# Abordajes sociales sobre la salud y la práctica médica: la mirada antropológica, la entrega de resultados VPH+ y reflexiones sobre el sufrimiento en el trabajo

**LUCÍA IRUPÉ MÉNDEZ**

**GIMENA PALERMO**

**PAULA RUIZ**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA (UNLP)

**CAROLINA SOLER**

**GEORGINA STRASSER**

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES (UNLP)

**LUCILA SZWARC**

FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES (UBA)

ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES EN SCIENCE SOCIALES (FRANCIA)

## Resumen

Para la salud colectiva, la salud es un derecho humano, y como tal, su concreción está supeditada a poder garantizar los demás derechos sociales, económicos y culturales. Se hace visible que para la promoción de la salud y

la prevención de la enfermedad no es suficiente la educación sanitaria pensada como transmisión unilateral de conocimientos, sino la participación de la comunidad en la definición de las políticas de salud, para lo cual es necesaria la organización política y el fortalecimiento de la ciudadanía.

## Palabras clave

Salud; educación sanitaria; derechos; conocimientos.

## Introducción

Este capítulo se basa en el simposio titulado: «Abordajes sociales sobre la salud y la práctica médica», realizado en el marco del I Congreso Virtual Internacional e Interdisciplinario de la Salud de la Mujer (UNLP, 2021), el cual contó con la Dra. Georgina Strasser, la Dra. Lucila Szwarc y la Lic. Paula Ruiz como disertantes y la Dra. Carolina Soler, la Lic. Lucía Irupé Méndez y la Lic. Gimena Palermo como coordinadoras. En dicho espacio nos propusimos abrir un debate sobre algunos aspectos sociales en torno a la práctica médica, con el objetivo de problematizar aspectos socioculturales, tanto de las ciencias en general como de la medicina en particular, para aportar al ejercicio de una práctica profesional situada, crítica y reflexiva en el campo de la salud.

Desde disciplinas como la sociología, la psicología, la antropología, la filosofía y la historia, diferentes autores y autoras han problematizado la relación entre ciencia y cultura, cuestionando la idea de la ciencia como un conocimiento ajeno a dinámicas sociales (políticas, económicas, culturales, etc.). Algunas, como **DONNA HARAWAY**,<sup>(1, 2)</sup> se han dedicado a argumentar que «la ciencia es cultura»; desarmando la concepción de una visión inocente y neutral del conocimiento, para mostrar las implicancias

de los sesgos culturales. Estas perspectivas críticas apuestan a hacernos responsables de nuestros puntos de vista en la producción de conocimientos situados.

En la tarea médica y en su proceder explicativo y terapéutico — fuertemente centrado en la dimensión biológica y orgánica del cuerpo humano— es posible perder de vista los aspectos socioculturales que la atraviesan y que determinan los procesos de enfermedad, salud y muerte. La dimensión social y cultural, donde se constituyen los intereses políticos, económicos y simbólicos, no puede escindirse de la etiología y evolución de las enfermedades ni de la práctica médica y el discurso científico en que se respalda. Por ello nos planteamos interrogantes como:

- ¿Qué rasgos singulares tiene la medicina como práctica social y cultural?
- ¿Qué receptividad tiene el discurso médico en la población?
- ¿Cómo este discurso responde a determinantes históricos y sociales?
- ¿Qué es lo que interpretan los distintos colectivos de pacientes al ser interpelados por estos discursos?
- ¿Cómo se ve implicada la dimensión simbólica en las enfermedades y su correlato orgánico?
- ¿Qué tipos de problemáticas acarrea la forma de organización social del trabajo en salud?
- ¿Qué singularidades presenta la práctica médica en distintos ámbitos institucionales —públicos, privados, sindicalizados, empresariales—?
- ¿Qué riesgos laborales condicionan la tarea de los trabajadores y las trabajadoras de la salud y qué decisiones y conflictos éticos tienen que enfrentar?

Estas son algunas preguntas que surgieron en la organización del simposio y en el intercambio interno en su elaboración. En función de estas problemáticas convocamos a tres profesionales dedicadas al campo de la salud para que presenten sus valiosos aportes en estas temáticas.

**GEORGINA STRASSER**, licenciada en Antropología por la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), doctora en Antropología, especializada en Antropología Médica, presentó una mirada crítica de la subdisciplina que integra el Movimiento de la Salud Colectiva y Comunitaria, heredero de la medicina social latinoamericana de los años 70 del siglo pasado. Strasser, en su presentación, propone analizar los determinantes sociales de la salud desde un punto de vista relacional, para evitar caer en su cosificación como variables aislables y escindidas de los contextos sociales. Entre estos determinantes sociales se propone considerar al sistema de clasificación sexo/género que, en tanto atribución de sentidos, implica una asignación diferencial de expectativas de acción, exigencias y privilegios. Esto conduce a procesos de vulneración y desgaste en sectores de la población y profundiza la desigualdad de acceso a la atención en salud. En su ponencia, desde un abordaje crítico, que desnaturaliza la explicación de los procesos de salud-enfermedad, se habilita el cuestionamiento en términos éticos y la gesta de propuestas para la construcción de sociedades más equitativamente sanas.

**LUCILA SZWARC**, licenciada en Sociología y doctora en Ciencias Sociales (Universidad de Buenos Aires), en su trayectoria profesional supo articular la militancia por los derechos de las mujeres con la participación en proyectos sobre salud sexual y reproductiva, aborto, morbi-mortalidad materna y prevención de cáncer cervicouterino. En su presentación expuso su investigación sobre la entrega de resultados a mujeres VPH+, trabajo que fue realizado a partir de metodologías cualitativas de entrevistas y

análisis de la información. Su indagación se ancla en la provincia de Jujuy y aborda a mujeres y al personal de la salud pública en el marco del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino. Szwarc realizó la compilación de las percepciones de estas mujeres y mediante la aproximación a la recepción de estos resultados, demuestra cómo se ve afectada por aspectos culturales, institucionales, éticos y políticos.

**PAULA RUIZ**, licenciada en Psicología (UNLP), desde su trayectoria como investigadora de la intersección salud y trabajo, comparte algunas reflexiones sobre los resultados de una investigación llevada adelante por un equipo de la UNLP, que forma parte del Proyecto de Desarrollo Tecnológico y Social «Los riesgos psicosociales en el trabajo. Relevamiento de la percepción y vivencias por parte de los trabajadores asalariados con vistas a su prevención», dirigido por la Dra. Liliana Ferrari y co-dirigido por el Dr. Julio C. Neffa,<sup>1</sup> conformado por equipos situados en diferentes universidades nacionales a lo largo de todo el país. En la presentación aporta un análisis sobre las exigencias emocionales en el trabajo de cuidado, destacando algunas variables que se ven implicadas en función de la determinación que la organización social del trabajo plantea. También aquí la naturalización de la desigualdad en relación al género se expresa en el sufrimiento asociado a la invisibilización y falta de reconocimiento de las tareas que desarrollan, en su mayoría, las mujeres.

A continuación se presenta una síntesis de las ponencias presentadas por cada autora, que contribuyen a la reflexión sobre las prácticas involucradas en los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado.

---

<sup>1</sup> Proyecto acreditado y financiado por el Consejo Interuniversitario Nacional (CIN) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

## «La mirada antropológica sobre los procesos de salud-enfermedad-atención», por GEORGINA STRASSER

Para entender los aportes de la mirada antropológica al campo de la salud es necesario hacer un breve recorrido del encuentro de esta disciplina con dicho campo. La antropología se fue consolidando desde comienzos de 1900 como la disciplina abocada a responder por la pregunta sobre la otredad, siendo la cultura la dimensión central para explicarla, pero analizada ésta como un conjunto de costumbres, la herencia social que se transmite de generación en generación y que poco tiene que ver con otras dimensiones de la vida social (como la política y la económica). Así, la antropología hasta los años 60 abordó los temas vinculados a los procesos de salud-enfermedad-atención de las comunidades que estudiaba, focalizándose sólo en la dimensión cultural, entendida como el ámbito de las creencias y tradiciones, en el que los y las antropólogos muchas veces ocupaban el rol de traducción entre los modelos médicos nativos y la biomedicina occidental.

Alrededor de los años 60, al volcarse la antropología al estudio de y en las sociedades occidentales u occidentalizadas, la otredad cultural dejó de ser entendida con el rasgo del exotismo que se le atribuía a las sociedades distintas a las de los y las antropólogos, para ser incorporadas como un instrumento de investigación que permite analizar lo que hay de particular —cultural e histórico— en las prácticas y sentidos de grupos sociales más familiares a los y las investigadoras y profesionales de la salud. A partir de un ejercicio de extrañamiento es posible estudiar la propia cultura de quien investiga con la distancia analítica que permite desnaturalizar el propio punto de vista, el propio suelo de sentido práctico adquirido desde temprana edad. Al abordar los fenómenos sociales en estas sociedades, la

ciencia en general y la biomedicina en particular pasaron también a ser objeto de estudio, lo que llevó al desarrollo de conceptos que favorecieron una mirada reflexiva en la propia ciencia, herramientas para una vigilancia epistemológica sobre las prácticas científicas y sus categorías conceptuales.

Al poner a la ciencia en el lugar de objeto de estudio, se pudo visibilizar su dimensión cultural, económica, política, tecnológica, jurídica, etc. Esto permitió el desarrollo en la década del 80 de una Antropología Médica Crítica, que señalando el carácter de constructo de las categorías médicas, cuestionó su reificación, la cosificación sostenida por una epistemología positivista que ve en las categorías del pensamiento un reflejo de la realidad. Por el contrario, una epistemología constructivista conlleva el reconocimiento de la responsabilidad de quien investiga en la elaboración o reproducción de categorías de conocimiento, que vehiculizan prácticas que cristalizan en realidades con consecuencias concretas, diferentes para los grupos sociales y el entorno.

La mirada crítica de la Antropología Médica permitió analizar la crisis de la biomedicina, producto de su miopía biologicista, presa de la monocausalidad o multicausalidad lineal. La Antropología Médica Crítica en Latinoamérica pasó a integrar el movimiento Salud Colectiva, corriente heredera de la medicina social latinoamericana que venía poniendo énfasis en el contexto sociohistórico de las enfermedades, indagando sus causas entre los aspectos económicos, los ajustes y recortes presupuestarios, posición de clase, ambiente de vida y trabajo, que venía cuestionando la salud pública basada en el modelo desarrollista («a mejoras en PBI habría mejoras en los niveles de salud»), y en la educación sanitaria como estrategia individualista de prevención.

Para la Salud Colectiva la salud es un derecho humano, y como tal, su concreción está supeditada a poder garantizar los demás derechos sociales, económicos y culturales (no hay salud sin trabajo, sin vivienda, sin educación, sin recreación, etc.). De ahí que la Salud Colectiva se afirme en la importancia de un abordaje interdisciplinario que permita comprender cómo se producen y distribuyen las enfermedades como resultantes de las desigualdades e inequidades sociales, condicionados por los llamados determinantes sociales de la salud y la enfermedad. Más aún, varios autores de esta corriente prefieren hablar de «determinación social de la salud-enfermedad» en lugar del término ya globalizado de «determinantes», para remarcar el carácter procesual y relacional de los aspectos involucrados en las etiologías y evitar caer en su cosificación como variables aislables y escindidas de los contextos sociales. De esta manera se hace visible que para la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad no es suficiente la educación sanitaria pensada como transmisión unilateral de conocimientos, sino la participación de la comunidad en la definición de las políticas de salud, para lo cual es necesaria la organización política y el fortalecimiento de la ciudadanía. En este sentido, el enfoque de los factores de riesgo (entendidos como parte de un estilo de vida, producto de elecciones individuales, libres, racionales, basadas en el conocimiento) es reemplazado por una mirada sobre la vulnerabilidad grupal, dada por la copresencia de distintos factores, cuyo accionar no es una mera sumatoria, sino una sinergia, donde entretejidos en contextos particulares.

El género, la clase social, la pertenencia étnica, el trabajo, son ejes de sistemas desiguales que conforman fuerzas estructurales que definen quien está a salvo y quien no, quien sobrevive y quien no; la violación a los derechos humanos no se distribuye de manera azarosa, accidental, sino



que sino que circula por las vías de vulnerabilidad marcadas por la asignación desigual de recursos de todo tipo. Así, se habla de género y no de mujeres, para destacar que desde la antropología y la salud colectiva se abordan los procesos de salud-enfermedad-atención en su intersección con el sistema de sexo/género en tanto determinante social de patrones diferenciales de vulnerabilidad, desgaste, sufrimiento y enfermedad. La asignación de sentidos y valores diferentes, de roles, privilegios y exclusiones, de derechos y obligaciones, conforma un sistema jerarquizado que genera desigualdad e inequidad en el ámbito de la producción (el trabajo y la distribución de recursos) y de la reproducción (donde las mujeres se encargan de gran parte del trabajo doméstico, de las prácticas de cuidado y de autoatención). Este sistema de representaciones y prácticas en torno al género opera también a través de los y las profesionales de la salud, generando por ejemplo diagnósticos diferenciales, a partir de considerar a los sujetos varones como el referente universal, el patrón oro para criterios de diagnóstico y terapéuticos. Por otra parte, este sistema de sexo/género afecta las dinámicas interpersonales e institucionales de los espacios de formación de profesionales y de atención para la salud.

Finalmente, y retomando lo anteriormente dicho respecto a cómo deben ser analizados los determinantes sociales, se requiere intersectar la perspectiva que visibiliza el sistema sexo/género con otros ejes de desigualdad como la clase social, la adscripción étnico-nacional y la edad; de lo contrario se corre el riesgo de esencializar el género, considerar que las características halladas son atributos fijos, como si fueran expresión de un supuesto sexo biológico, cuando en realidad son expresión de relaciones, siempre históricas, siempre cambiantes y posibles de ser transformadas. Reconocer el carácter social de los procesos de salud-

enfermedad exige su abordaje desde una perspectiva procesual y relacional atenta a no cosificar categorías clasificatorias, a no esencializar rasgos comportamentales, a no reducir etiologías ni sufrimientos a su mero correlato orgánico y sobre todo a no confundir lo social, producto de luchas e imposiciones con una biología que escapa a todo cuestionamiento ético.

## **«Entrega de resultados de un test de VPH+: perspectivas de mujeres y de profesionales de la salud en la provincia de Jujuy», por LUCILA SZWARC**

La Dra. Lucila Szwarc presentó algunos de los resultados de la investigación que llevó a cabo en el marco de su tesis doctoral en Ciencias Sociales (Universidad de Buenos Aires) titulada: «Entrega de resultados y (no) adherencia en mujeres VPH+: perspectivas de mujeres y de profesionales de la salud en la provincia de Jujuy (2013-2016)». En esta investigación, Szwarc analizó la entrega de resultados a mujeres que tuvieron resultados positivos del test del virus del papiloma humano (VPH). Este test detecta la presencia de trece tipos de VPH de alto riesgo en las células del cuello del útero y ha demostrado su eficacia como tamizaje primario en el marco de programas de prevención llevados adelante como política de salud pública.<sup>(3)</sup> El test de VPH fue implementado de manera prioritaria en la provincia de Jujuy desde 2012, con el objetivo de responder a las altas tasas de mortalidad por cáncer de cuello de útero (CCU).<sup>(4)</sup> Esto se hizo en el marco del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU), el cual propone garantizar la adherencia de las mujeres VPH+ al diagnóstico, al tratamiento y al seguimiento, ya que para disminuir la mortalidad no es suficiente con promover el acceso al tamizaje, sino que

se debe garantizar la adherencia al proceso posterior. El abordaje del PPCCU contempla cuatro etapas: 1) tamizaje —prueba de VPH y Pap—; 2) diagnóstico —colposcopia, biopsia—; 3) tratamiento; 4) seguimiento posterior al tratamiento.<sup>(4)</sup> Otras investigaciones del proceso de prevención del cáncer cervicouterino, demostraron que la entrega de resultados ha tenido impacto sobre la salud integral de las mujeres.<sup>(5, 6)</sup> También se ha demostrado que la modalidad de la entrega tiene un impacto sobre la adherencia<sup>(28, 7, 8)</sup> y que, luego de ella, es el momento en el que las mujeres discontinúan el proceso de seguimiento en mayor medida.<sup>(9)</sup> Szwarc expone y compara las perspectivas de mujeres y de profesionales de la salud sobre la entrega de resultados de un test de VPH+ y el impacto psicosocial de entrega de resultados.

### **Metodología y muestra**

Para abordar este análisis se siguió un enfoque cualitativo centrado en entrevistas en profundidad realizadas a profesionales del sistema de salud pública y a mujeres usuarias con diagnóstico de VPH+ de la provincia de Jujuy. Este enfoque metodológico cualitativo buscó recuperar los sentidos otorgados por las personas involucradas. Este abordaje es constructivista y considera que las prácticas simbólicas —el hecho de otorgar sentido— son parte de la construcción de la realidad. Para las mujeres diagnosticadas, la percepción e interpretación del resultado recibido es inescindible del diagnóstico biomédico. Las entrevistas en profundidad permitieron recuperar las palabras de las mujeres, a partir de sus propias expresiones (a través de preguntas abiertas y de la grabación y transcripción de las entrevistas).

En cuanto a la muestra, se realizaron entrevistas a 27 profesionales del sistema público de salud de Jujuy y a 38 mujeres VPH+, que habían sido testeadas y recibieron un resultado positivo en 2013. Entre los y las

profesionales de la salud, encontramos las siguientes especialidades: tocoginecología (13), medicina general o clínica (7), educación para la salud (1), licenciatura en obstetricia (2) y enfermería (3). Estas personas tenían un promedio de 48 años (entre 30 y 64) y eran 19 mujeres y 7 varones. Las 38 mujeres entrevistadas no poseían cobertura de salud y tenían niveles educativos bajos, en general ejercían tareas de cuidado y tenían, en promedio, 49 años (entre 33 y 68). 26 de ellas residían en zonas urbanas y 12 en zonas rurales; 22 eran adherentes y 26 no adherentes al seguimiento y tratamiento posterior. En esta muestra, 18 mujeres tenían un resultado normal de pap (no habría presencia de lesión en el cuello del útero) y 20 habían recibido un resultado anormal de pap (presencia de lesión). Entre las mujeres VPH+/pap anormal, 8 mujeres tenían diagnóstico de lesiones de bajo grado y 12 de alto grado.

Las entrevistas fueron realizadas en 2016, por lo que había transcurrido un tiempo suficiente para evaluar la adherencia al proceso de atención posterior. A partir de la recepción de los diagnósticos se pudieron encontrar diferencias en las entregas de resultados y en las experiencias de seguimiento, dado que las pautas de seguimiento variaron. A su vez, al momento de la realización de las entrevistas, el sistema de búsqueda activa del PPCCU de Jujuy se enfoca en las mujeres con lesiones de alto grado y esto también puede haber modificado sus experiencias y percepciones (el hecho de ser contactadas en reiteradas oportunidades por el sistema de salud). Finalmente, recibir un diagnóstico de VPH+ con un pap normal o anormal puede implicar interpretaciones disímiles por parte de las mujeres, en términos de significados y sentimientos asignados al resultado. Por estas características, y para evaluar posibles diferencias entre ellas, se realizó una categorización de las mujeres según su diagnóstico en: 1) mujeres VPH+/pap normal (VPH), 2) mujeres con

diagnóstico de lesiones de bajo grado (BG), 3) mujeres con diagnóstico de lesiones de alto grado (AG).

Respecto al análisis de la entrega de resultados, se analizó, en primer lugar, cómo mujeres y profesionales de la salud describen esas entregas, centrándose en el contenido de la entrega y en la modalidad; y, en segundo lugar, la evaluación en términos cualitativos de los procesos de entregas de resultados.

### **Entrega de resultados**

Con respecto al contenido de la entrega de resultados, se identifican algunos patrones en las indicaciones de seguimiento:

En ocasiones, se brinda la indicación de seguimiento sin mencionar el resultado positivo, expresando solamente a la mujer que tiene que regresar «para estar seguros» o «para quedarnos tranquilos».

También se dan indicaciones sobre cuándo regresar, como «me dijo que tenía que volver dentro de seis meses». Aquí, las mujeres no distinguen entre una biopsia o un posible tratamiento («operación»). En general, no remiten los nombres técnicos de las intervenciones, sino que refieren a una «operación» o hablan de «sacar una partecita», lo cual puede remitir tanto a una biopsia como a un tratamiento de LEEP o conización con bisturí (las dos intervenciones que se realizan en Jujuy).

Algunas mujeres manejan expresiones confusas, como «cortar» o «sacar», «un pedazo de carne/un papel/una partecita», «ir sacando», «es como una escalinata».

En referencia a la biopsia o tratamiento entre los y las profesionales el vocabulario refiere a «la observación del cuellito» o «hacer un conito en la lesión».

Szwarc plantea que este vocabulario puede ser muy técnico o redundante: no hay una explicación sobre en qué consiste el procedimiento ni cuáles son sus efectos (tiempo, anestesia, duración, efectos en el cuerpo).

### **Significado del virus**

En general, las mujeres refieren que los y las profesionales les dijeron que les había dado mal: «me dijo que me había dado mal», «uno me dio mal, el otro bien». También es recurrente que las mujeres expresen que los y las profesionales las tranquilizaron («me tranquilizó»).

Respecto a qué tienen específicamente, o qué significa un VPH positivo, las mujeres utilizan una serie de expresiones muy diversas como: «manchitas», «virus», «infección», «bichitos», «bacterias», «hongos» o «verruguitas». También mencionan que les explican que está «limpio por fuera» pero que se ve algo «adentro del cuello de la matriz» (en referencia al útero).

En el caso de los y las profesionales, se pone el foco en una entrega de resultados que busca tranquilizar a las mujeres. Sin embargo, estos mensajes pueden ser contradictorios y no siempre logran tranquilizar. Esto se vincula con el uso de lenguaje técnico y con las dificultades encontradas por los y las profesionales para abordar la ambigüedad del resultados: se oscila entre un vocabulario de prevención y progresión, se habla de «evitar/tratar» («es habitual», «puede desaparecer» o «negativizarse», diferencia entre VPH y cáncer), y un foco puesto en posibles desenlaces de enfermedad y gravedad si ellas no vuelven («cáncer sin curación», «sacar el útero», «cuidados paliativos»). Se puede observar en estos mensajes una responsabilización e infantilización de las mujeres con mensajes como: «Vos te vas a curar si venís y le hacés caso al

médico», o expresiones habituales como «mamita, esto sólo depende de vos».

Finalmente, respecto a la transmisión sexual del virus, las mujeres expresan que no se menciona o que se hace de manera superficial. En menor medida, algunos/as profesionales ponen el énfasis en hablar de este tema procurando utilizar un lenguaje coloquial y buscando despegar la transmisión sexual de la idea de infidelidad. En este sentido, plantean la posibilidad de que la transmisión se haya dado tiempo atrás y utilizan un vocabulario familiar: «los jugadores tienen que entrar con camiseta» (en relación al uso del preservativo). Según los y las profesionales, este contenido se aborda de manera recurrente cuando las mujeres preguntan; en esos casos se explica que «no se trata sí o sí de una infidelidad».

### **Modalidad de entrega de resultados**

En cuanto a la modalidad de la entrega de resultados, según los y las profesionales, estos diálogos están centrados en explicar de manera reiterada y en usar las palabras adecuadas «hasta que no queden dudas».

En cuanto a las mujeres, estas expresan que hay dificultades para preguntar o plantear sus dudas, en primer lugar, porque sienten vergüenza al dirigirse a médicos varones y, en segundo lugar, porque reciben mucha información de golpe y esto les genera lo que la autora denomina un shock, una sorpresa ante el resultado. Finalmente, muchas mujeres expresan que los y las profesionales utilizan un vocabulario técnico, una de ellas dijo: «Ustedes hablan así, poco alcanzo a entender». También hay algunas informaciones que no reciben durante la entrega (por ejemplo, transmisión sexual).

## Evaluación de la entrega de resultados

Con respecto a la evaluación de la entrega de resultados, los y las profesionales realizan una muy buena evaluación sobre su propio rol en el encuentro. Evalúan que las mujeres llegan con temor a la consulta debido a mitos, desinformación y a la «idiosincrasia de la paciente en general», pero mediante la explicación reiterada y las «palabras adecuadas» comprenden y «se van más tranquilas».

En cuanto a las mujeres se detectaron tres grupos de evaluación:

- Buena evaluación, debido al buen trato, a la explicación recibida y a la mayor tranquilidad luego de la consulta («el doctor me tranquilizó»).
- Buena evaluación, pero expresan dudas. Consideran que les podrían haber explicado mejor y, a la vez, expresan sus propias dificultades para hacer preguntas. Describen falta de información sobre biopsias y tratamientos y sus efectos.
- Mala evaluación, no por la consulta específicamente, sino por su percepción negativa sobre el sistema de salud: aspectos institucionales (turnos, tiempos de espera y modalidad de la atención), malas experiencias previas.

A pesar de las limitaciones descritas, prevalece una evaluación positiva, tanto de mujeres como de profesionales. En líneas generales, de manera más recurrente los y las profesionales consideran que las mujeres se van más tranquilas y las mujeres realizan una muy buena evaluación, a pesar de tener dudas sobre el resultado recibido.

En línea con otras investigaciones que encuentran una falta de perspectiva de derechos en mujeres usuarias de los sistemas de salud pública en América Latina,<sup>(10, 11, 12)</sup> en el caso analizado, tanto mujeres como



profesionales sobrevaloran aspectos que adjudican a la «vocación médica» y a la «caridad», como el buen trato, y no perciben a la salud como un derecho. Particularmente, no se percibe el derecho a la información en salud.

### **Efectos sobre la salud integral**

La entrega de resultados tiene efectos sobre la salud integral de las mujeres, como se vislumbra en el análisis de las entrevistas. Por un lado, por la ambigüedad del resultado, en general las mujeres perciben una gravedad que va a ser mayor o menor a la que efectivamente tiene un test de VPH+. Las mujeres expresan dudas sobre aspectos centrados en el significado del resultado positivo, cuál es su gravedad, cuál puede llegar a ser su progresión en el cuerpo y cuál es la continuidad o seguimiento de la atención. Por otro lado, en cuanto a cuándo regresar, expresan importantes dudas sobre biopsia y tratamiento, así como sobre la transmisión del virus, sobre la posibilidad de infidelidad y sobre cuáles son sus efectos en los varones.

A partir de la entrega de resultados con las características descritas, se va a modificar la salud psicosocial de las mujeres. Según el análisis de las entrevistas, se pueden modificar las relaciones de pareja y la sexualidad, es decir, las mujeres, a partir de conocer el carácter de la transmisión del virus por fuera de la consulta médica —al no ser este tema abordado en la consulta médica—, van a tener discusiones y separaciones con sus parejas, pueden llegar a tomar la decisión de no volver a tener relaciones sexuales y van a tener una percepción de estigma a partir de este diagnóstico. También puede ocurrir que ellas empiecen a interpretar ciertos síntomas de su cuerpo, de su ciclo menstrual y ciertos síntomas ginecológicos como si estuvieran relacionados al resultado. Esto se puede vincular a síntomas relacionados con la biopsia y el tratamiento o síntomas que no tengan que

ver con estas causas, desde una explicación biomédica. Y también pueden llegar a expresar miedo, preocupación, insomnio, estrés, incluso una percepción de ruptura biográfica, es decir, un antes y un después en sus vidas a partir de haber recibido el resultado de VPH+. También se encontró la percepción de un trauma a partir de la biopsia y los tratamientos, porque las mujeres no recibieron información suficiente sobre en qué consistía el diagnóstico y la intervención. Todo esto puede llegar a tener consecuencias sobre su salud y biografía, como embarazos no intencionales, por interpretar que no pueden volver a quedar embarazadas y no utilizan métodos anticonceptivos. También esto tiene un impacto sobre la adherencia, porque las mujeres pueden llegar a no adherir a dar continuidad al proceso de diagnóstico y tratamiento por no haber entendido las indicaciones o por haber tenido una percepción traumática de una intervención en un tratamiento y no querer regresar.

### **Conclusiones y recomendaciones**

Se puede afirmar que la entrega de resultados de un VPH+ impacta sobre la salud de las mujeres de manera integral por afectar a la adherencia al tratamiento y a la evaluación y diagnóstico, esto coincide con diversas investigaciones realizadas en otros contextos que llegan a las mismas conclusiones.<sup>(8, 5, 6)</sup> Se considera que se deben sostener y profundizar las políticas públicas implementadas en Jujuy, y en otros contextos, de sistemas de búsqueda activa, y de materiales visuales de apoyo para la entrega de resultados; que se debe continuar con las políticas de capacitación a profesionales en una comunicación centrada en la paciente y en el modelo de consejerías en salud, no realizar entregas de resultados simplemente centradas en las preguntas y las dudas de las mujeres sino procurar realizar preguntas y trabajar con las pacientes en cuestiones que tengan que ver con su vida, más allá de su historia clínica

médica y con el impacto que esto pueda tener en su cotidiano. También es importante responder a las necesidades de información sistematizadas por esta investigación, es decir, trabajar aspectos como qué significa la ambigüedad del resultado y abordarla, y aspectos centrados en la transmisión sexual del virus, aunque no surja de una pregunta directa de las mujeres.

## «Reflexiones sobre el sufrimiento en el trabajo», por PAULA RUIZ

Siguiendo con los aportes de disciplinas en el eje socio-cultural, desde la psicología, en la ponencia «Reflexiones sobre el sufrimiento en el trabajo» se proponen una serie de consideraciones que se relacionan con el trabajo de las mujeres en el sector salud. Estas reflexiones surgen de los resultados de una investigación sobre los Factores de Riesgos Psicosociales en el Trabajo (RPST)<sup>2</sup> realizada en una clínica privada de salud mental de la provincia de Buenos Aires y que es una profundización de estudios anteriores. El estudio fue llevado a cabo en diferentes centros de salud de la ciudad de La Plata y en vínculo con el sindicato de la sanidad (ATSA). Permitió el acercamiento a las trabajadoras, conocer con mayor profundidad las vivencias y malestares en el trabajo, establecer problemáticas específicas del sector salud en el marco del trabajo de cuidado, y reconocer que algunas características inherentes a este trabajo pueden constituirse en un riesgo y provocar sufrimiento.

Esta investigación utilizó un enfoque metodológico adaptado al tema, tomando como base el marco teórico sobre los RPST. Se definió un diseño

---

<sup>2</sup> Para conocer la totalidad de los resultados del estudio realizado en la Clínica de Medicina Privada y la incidencia de los otros RPST detectados, se sugiere ver [NEFFA](#) y [HENRY](#) (2018).

de investigación de tipo observacional descriptivo e implicó la aplicación de una encuesta sobre RPST para la recolección de datos con observaciones participantes. Se trata de un instrumento adaptado del medio francés al contexto local para la detección de RPST, aplicada y mejorada desde el año 2013 por equipos de investigación nacionales a cargo del Dr. Julio César Neffa. La muestra quedó conformada por 63 casos de un total de 80. Las personas encuestadas pertenecen en su mayoría al sector de enfermería, limpieza y administración, si bien se convocó a médicos/as a participar de la investigación, rechazaron la propuesta.

El trabajo es una actividad que se despliega bajo ciertas condiciones como los sistemas de remuneración, la estabilidad en el empleo, la duración del trabajo, el ritmo y sus pausas, la ergonomía y la organización y el contenido del trabajo. Estos factores son determinantes estructurales de los RPST y de ellos se trata esta investigación. Sintéticamente el Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS)<sup>(13)</sup> los define como los factores de riesgos para la salud que se originan en la organización del trabajo y que generan respuestas de tipo fisiológico, emocional, cognitivo y conductual, pudiendo ser precursoras de enfermedades graves. Los RPST se vinculan con aspectos del diseño, organización y dirección del trabajo y de su entorno social que pueden causar daños psíquicos, sociales o físicos en la salud de las y los trabajadoras. No se trata sólo de los elementos de trabajo, no son las condiciones individuales de cada trabajadora: es cómo se organiza el trabajo. El acento estuvo puesto en las percepciones y vivencias que transmitieron quienes realizan el trabajo, lo que permitió un acercamiento al trabajo vivo, al trabajo real; esto es todo aquello que las trabajadoras deben añadir y movilizar psíquica y subjetivamente para poder hacer un trabajo de calidad. A partir de las entrevistas y del contacto con las trabajadoras, resultó fundamental poner el foco en las exigencias

emocionales y el trabajo de cuidado, porque condensa y explica el sufrimiento en el trabajo en articulación con el género de manera particular.

El trabajo emocional hace referencia a la movilización afectiva que la trabajadora debe realizar para controlar, dominar y/o esconder emociones, con el objetivo de dominar y moldear las emociones de las personas con las que interactúa mientras trabaja.<sup>(14)</sup> En ese sentido, las emociones juegan un papel fundamental en la construcción de la identidad del colectivo de trabajadoras, y en el establecimiento de la relación con otras personas.<sup>(15)</sup> Por su parte, el cuidado forma parte de nuestra existencia como seres humanos, en tanto somos vulnerables y dependemos de otro para sobrevivir. En la construcción socio-histórica del cuidado en nuestra cultura, arribamos a la forma actual de gestionar la salud y el cuidado en nuestra comunidad que, en general, supone la mercantilización de la salud y la medicalización de la vida cotidiana. Asimismo, los trabajos de cuidado están altamente feminizados, en el caso bajo estudio el 84 % de las personas entrevistadas fueron mujeres, proporción similar al total del sistema de salud donde el 70 % son mujeres. La caracterización del trabajo de cuidado como «trabajo femenino» ha hecho que se transfieran supuestas características de las mujeres al colectivo de trabajo; haciendo del trabajo de cuidado una forma más de sujeción, naturalizándolo como femenino y negando su condición de trabajo. Esto trae como consecuencia: no reconocerlo, no pagarlo o desvalorizarlo.

Frecuentemente los factores de riesgo psicosocial en el trabajo actúan durante largos periodos de tiempo, de forma continua o intermitente y se interrelacionan potenciándose o minimizando sus efectos sobre la salud. No es lo mismo trabajar largas jornadas, con gran intensidad y carga de

trabajo, sin autonomía y con vínculos deteriorados entre compañeras, que en una organización donde se modula la intensidad y la carga, se fomentan lazos de solidaridad y se generan estrategias colectivas frente a las exigencias y el sufrimiento en el trabajo. Los modelos actuales de gestión de la salud y la mercantilización integral de la vida, van en contra de minimizar estos riesgos al punto que una de las mujeres entrevistadas señaló: «He visto mujeres hechas pelota por el esfuerzo». Según lo relevado el 87,3 % tiene hijos y el 44,4 % manifiesta tener una responsabilidad total por el sustento de su familia. Además el 15,9 % realiza tareas de cuidado de personas mayores o enfermas sin remuneración. Las trabajadoras están expuestas también a demandas familiares, absorbiendo sobre sí las responsabilidades de sostén y cuidado, incrementando las demandas emocionales por los roles asumidos, lo que puede representar una carga psíquica y doble presencia.

Considerando el eje de las exigencias emocionales,<sup>3</sup> los trabajos de cuidado, por sus características, demandan un fuerte control de las emociones propias, en función de pacientes y/o familiares a quienes se atiende. Las trabajadoras se encuentran comprometidas en situaciones de alto impacto afectivo y para hacer su trabajo muchas veces establecen un vínculo, más aún en el área de salud mental donde las internaciones pueden durar largos períodos y la dependencia es alta. Este tipo de tareas constituyen un tipo de trabajo inmaterial e invisible. Es decir, no se ve la ejecución en sí misma, sino su resultado y «necesariamente deben ser invisibles o discretos para que sean bien hechos».<sup>(16)</sup> La invisibilidad es inherente a la tarea y por esta razón es un riesgo. En este punto podemos

---

<sup>3</sup> Para el análisis de los datos se agruparon los factores en seis grandes ejes: 1. Duración, intensidad y carga de trabajo, condiciones de trabajo. 2. Exigencias emocionales y trabajo de cuidado. 3. La autonomía y los márgenes de maniobra. 4. La calidad de los vínculos sociales en los trabajadores y las trabajadoras. 5. Conflictos éticos y de valores. 6. Inseguridad en el empleo y en la situación de trabajo.

situar algunas consecuencias de la invisibilidad: el no reconocimiento social del valor que poseen las tareas de cuidado, la falta de paga y, especialmente, la invisibilización que tiene para las propias trabajadoras, que sufren las consecuencias sin conocer con precisión de dónde vienen esos padecimientos. En general, estos riesgos han sido naturalizados, invisibilizados, reducidos a la esfera individual, y se ha justificado su explicación en la fragilidad de quienes padecen y reciben los cuidados. De allí la importancia de estudiar cada vez con mayor profundidad lo que sucede en la experiencia subjetiva del trabajo, para identificar qué elementos de la organización pueden representar riesgo en el trabajo.

Las características de las tareas a realizar exigen trabajar con el propio cuerpo y sobre el cuerpo del otro, operando con conocimientos, habilidades específicas y emociones. La psicodinámica del trabajo reconoce que lo esencial del trabajo atañe a la subjetividad en el plano de los afectos (deseo, miedo, dolor, etc.) y los mismos no necesariamente se manifiestan en el mundo visible. Por eso, lo que se evalúa del trabajo corresponde solo a la parte materializada de lo producido que no es proporcional al trabajo afectivo realizado. En este sentido, el trabajo emocional se manifiesta en la vivencia de tensión y el riesgo para las trabajadoras de la salud, es quedar prisioneras de una forma de producción del cuidado que no les posibilite cuidar de sí mismas.<sup>(17)</sup> En los últimos tiempos aparecieron distintas patologías en el trabajo (síndrome de fatiga crónica, síndrome del quemado o *burnout*, fatiga emocional) que, en lugar de vincularse al plano de la organización y el contenido del trabajo, se explican por causas individuales. Se vuelven así tratables mediante la medicina o la psicología, problemas que, a la base, no son médicos, sino que corresponden estrictamente al modo en que se presenta ese trabajo.

Para estudiar el trabajo emocional, se tomaron en consideración cuatro dimensiones que permiten evaluar las exigencias emocionales en un puesto: 1) Estar en relación con el público. 2) Estar en contacto con el sufrimiento. 3) Tener que esconder las emociones. 4) Tener miedo y la necesidad de esconderlo o controlarlo.

Respecto de la primera dimensión se pudo situar que el 93,5 % de las trabajadoras está en contacto directo con pacientes o sus familiares. Es decir, que el conjunto de la organización funciona de cara a los usuarios y no pueden eludir estas dinámicas del trabajo. Las trabajadoras están expuestas a altas exigencias emocionales, en tanto deben, por la esencia misma de la tarea del cuidado, moldear, dominar o esconder emociones, para producir los efectos esperados. Una trabajadora expresa que «se siente tironeada» por las demandas de los familiares y pacientes, las exigencias del propietario de la clínica y lo que efectivamente debe hacer. También la intensidad del trabajo nos permite tener una idea de cómo son esos contactos. Las enfermeras expresan que el trabajo es muy duro, que se distribuyen 28 camas por enfermera y que por la sobrecarga no pueden realizar el trabajo como quisieran, aun cuando la reglamentación para establecimientos de salud mental admite solo 12 camas por enfermera, como en una terapia intensiva. Este marco no puede menos que restar energía psíquica para la elaboración de las emociones, para hacer un trabajo de calidad y acorde con los valores de las trabajadoras o del colectivo.

La segunda dimensión refiere a estar en contacto con el sufrimiento, y la tensión es una de las manifestaciones del trabajo emocional. El 51,7 % expresa sentir situaciones de tensión en sus relaciones con pacientes y familiares. La tensión tiene su correlato a nivel físico y si bien la expresión de ésta es singular, la exposición constante puede producir diferentes



malestares. En este sentido, son alarmantes los resultados cuando se indaga sobre enfermedades o molestias relacionadas con el trabajo. El 39,7 % expresa que ha sufrido enfermedades o molestias debido al trabajo, muchas de las personas entrevistadas manifiestan sentir gran cansancio, fatiga, agotamiento mental. Una de las entrevistadas manifiesta sentir dolor de cabeza y agrega: «Te duele la cabeza cuando estás explotada». En otra entrevista se pone de manifiesto algo similar y expresa sentir dolor de columna, cansancio mental, cambio de humor, muchas de ellas manifestaciones de un esfuerzo que no es solo físico, sino emocional. En esta dimensión también se considera estar en contacto con personas en situación de angustia y el 84,1 % afirma estar expuesta a la angustia. La angustia es un afecto muy penoso para quien lo padece, que le exige cierta elaboración inmediata y compromete de manera global a quien trabaja con la angustia del otro. Algunas trabajadoras relatan sentir que no es lo mismo un paciente con padecimiento mental que los que tienen otras dolencias. Relatan situaciones de miedo, estrés y altas exigencias frente a los «pacientes psiquiátricos». Cuando indagamos si las trabajadoras tienen que calmar personas angustiadas, preocupadas, nerviosas o coléricas, el 87,3 % responde afirmativamente. Esta pregunta grafica bien la definición de exigencias emocionales, en tanto se verifican las maniobras de las trabajadoras para controlar las emociones de las personas asistidas. Para calmar, contener, y esto es cuidar a otro, hay que movilizar múltiples recursos, las trabajadoras operan en la escena, intervienen activamente y deben usar estrategias para producir cambios. Las trabajadoras relatan escenas donde contienen situaciones de gran desborde o crisis y en ocasiones mediante el uso de la fuerza. La contención en crisis aguda de salud mental exige protocolos estrictos de sujeción y contención mecánica. Es fundamental que las trabajadoras lo sepan, lo manejen y puedan ponerlo en práctica. No poder hacerlo no solo genera gran frustración, sino

que no contribuye al bienestar del paciente. Esto último favorece la aparición de conflictos éticos y de valor en el trabajo, siendo otro factor que empuja al sufrimiento. También hay que decir que pone en una situación legal riesgosa a las trabajadoras, como dijo una de ellas: terminan «entre la espada y la pared».

En el tercer eje se analiza la necesidad de esconder las emociones o evitar dar su opinión. El 73 % de las entrevistadas manifestó que debe esconder emociones o fingir estar de buen humor. Se trata de un alto porcentaje de trabajadoras que manipula sus estados de ánimo, censura y produce emociones correctas para interactuar con los usuarios o sus familiares y otros colectivos de trabajadoras. Por su parte el 60,4 % indicó que siempre o casi siempre evita dar su opinión dentro del trabajo. Retorna en estas respuestas que el trabajo de cuidado exige el uso y desempeño de «habilidades discretas», que encuentran visibilidad cuando fallan. Guardar sus opiniones es parte de sus tareas para no causar más sufrimiento o entorpecer la relación de confianza con el usuario, como también preservar la intimidad y dignidad del mismo, lo cual aumenta la invisibilidad del trabajo realizado. Los trabajos de cuidado confrontan a la trabajadora con la vida, la muerte, la sexualidad y vulnerabilidad del otro y si bien pueden tener opiniones formadas, evitan darlas. Por otra parte, el «silenciamiento» de las opiniones puede estar referido también a la relación con compañeras de trabajo, en un afán de sostener la convivencia laboral y la cooperación necesaria para la realización del trabajo. De las entrevistas surgen relatos que dan cuenta de esta realidad: «evito opinar con los pacientes hombres»; «evito opinar para que no te hagan a un lado, no te hagan mala fama»; «mandan los pacientes y te llaman la atención», en clara alusión al peso que tiene para la organización la demanda o queja del usuario.

La última dimensión analiza la experiencia de sentir miedo en la situación de trabajo. El 25,4 % expresa que siempre, casi siempre o a veces experimenta miedo en su trabajo y el 75 % restante expresa no sentir miedo. En el transcurso de las investigaciones, en otras áreas de salud y en otras ramas o actividades, suelen ser bajas las proporciones que afirman tener miedo. El miedo puede llegar a ser paralizante y desestabilizante, incluso cuando se siente en el cuerpo como nerviosismo, dolor de cabeza o de estómago. Para llevar adelante el trabajo, es necesario generar defensas que permitan hacerlo correctamente. Es decir, se generan mecanismos psíquicos para mantener la estabilidad emocional y poder estar al servicio del otro, para trabajar, sin sufrir tanto. Superar los obstáculos que las tareas imponen supone una movilización subjetiva total que compromete todas las esferas del sujeto y puede llevar al placer y la superación personal. Esa búsqueda entraña una cuota de malestar en tanto ciertas tareas ofrecen resistencia a lograrse con facilidad. La psicodinámica del trabajo entiende que el sufrimiento en el trabajo aparece cuando el sujeto se encuentra con obstáculos insuperables y constantes.

Las personas que se enfrentan a tareas que implican riesgos para su salud, o que están expuestas al sufrimiento, desarrollan diferentes estrategias (individuales o colectivas) para poder arreglárselas con lo que la realidad les impone. El trabajo dentro de una organización y en colectivos de trabajo, posibilita elaborar estrategias para sostener una «normalidad» compartida.<sup>(18)</sup> Si la trabajadora permanece consciente todo el tiempo del miedo que le provoca estar frente a determinadas situaciones, por los riesgos que implica (contener personas en estado de crisis violenta o excitación psicomotriz) o por las características de las tareas a realizar (tareas consideradas «sucias o despreciadas») no podría

realizar su trabajo con éxito. Para hacer frente al impacto emocional del trabajo y a las exigencias de control, quienes trabajan desarrollan estrategias de defensa como el uso del humor, desvío de la atención y la percepción, banalización, negación, etc. Pero estos mecanismos de defensa actúan sobre la realidad psíquica y no sobre los riesgos o causas de sufrimiento en sí, con lo cual la exposición sigue vigente, y se pueden generar circuitos de trabajo profundamente dañinos para la salud.<sup>(19)</sup>

Para finalizar y a modo de conclusión, se puede decir que los trabajos de cuidado exigen una gran movilización afectiva de parte de quien los realiza. En el caso de las trabajadoras, estas tareas se naturalizan, como parte de una condición de género dada o asumida, y socialmente se espera y exige su realización sin reconocerlas como trabajo. A la condición anterior se le asocia la característica de invisibilidad del trabajo de cuidado, que constituye un riesgo psicosocial para las trabajadoras. Esto dificulta el reconocimiento por parte de los otros (superiores, trabajadores/as de otros agrupamientos laborales, pacientes, familiares) y resulta un obstáculo para que las mismas trabajadoras reconozcan el trabajo emocional en el que están comprometidas, sin poner en riesgo su equilibrio psicosomático. Además, el carácter invisible de ciertos aspectos del trabajo de cuidado, obstaculiza el aporte de medidas preventivas y soluciones cuando se expresa malestar y padecimiento. Situar, objetivar, compartir colectivamente enriquece los saberes sobre el trabajo de cuidado, a la vez que genera herramientas para disminuir posibles impactos. El trabajo emocional en el cuidado es un trabajo artesanal y vincular que opera junto a la vulnerabilidad del otro y eso pone en primer plano la vulnerabilidad propia. El contenido y la organización del proceso de trabajo son variables determinantes del sufrimiento en el trabajo y ello impacta de manera contundente sobre las trabajadoras. Se toma distancia

de las explicaciones individualizadas sobre los padecimientos en el trabajo y se sitúa en el centro de la escena las formas de gestionar, dirigir y organizar el trabajo y su contenido. Esto implica, por parte de quienes gestionan establecimientos de salud, redoblar los esfuerzos organizacionales para evitar el sufrimiento que produce la movilización afectiva continua con personas en situaciones de fragilidad psíquica. Y si bien hay particularidad y especificidades en el campo de la salud mental, en el campo de la salud esta movilización afectiva es inherente al trabajo.

## **Tendiendo puentes, algunas reflexiones finales**

Esperamos que los temas abordados en este capítulo abonen a la reflexión sobre los procesos de salud-enfermedad-atención con los que trabaja la práctica médica y profesiones implicadas en el campo de la salud. En este sentido cobra especial importancia una mirada trans e interdisciplinaria que recupere la complejidad de los factores y dimensiones intervinientes. Así, cada una de las presentaciones constituye una invitación a revisar estos aspectos, que muchas veces se encuentran invisibilizados y naturalizados, operando desde allí sus efectos.

Ubicar la generación de conocimientos científicos y las prácticas profesionales en contextos de producción y actuación particulares, en marcos históricos concretos y con condicionamientos socioculturales y político-económicos específicos, no solo permite reconocer los paradigmas teóricos que orientan a dichas prácticas, sino también hacer una revisión crítica de sus contenidos y valores subyacentes.

En la formalización de conocimientos, la organización de los sistemas de trabajo, y la gestión en diferentes niveles, se puede afirmar que las representaciones sociales implicadas tienen impacto en las políticas de

salud, en su calidad y en la posibilidad de sostenimiento en el tiempo. En este sentido, **PAULA RUIZ** focalizó en los atravesamientos de género en el trabajo de cuidado del sector salud y la posibilidad de prevención de padecimientos desde la organización del trabajo al considerar los riesgos psicosociales que se ven implicados.

Otro aspecto relegado y subestimado, central en el proceso de salud-enfermedad-atención, es el que se refiere a la comunicación en la entrega de los resultados a pacientes. Como expuso **LUCILA SZWARC**, resulta fundamental sostener y profundizar las políticas públicas implementadas —como consejerías interdisciplinarias y acompañamiento—, continuar con las políticas de capacitación a profesionales y superar la idea de que el abordaje integral de la salud depende de la «vocación médica» y la «caridad». Además, tomar en cuenta las cuestiones que tengan que ver con las trayectorias de vida, más allá de la historia clínica médica para aportar a los procesos de salud individuales y colectivos.

Podemos decir que los trabajos reunidos en este capítulo demuestran lo inescindible de la dimensión simbólica y la biológica en la constitución del fenómeno humano. Esto implica atribuirle un lugar central a las significaciones en los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidados. Las categorías que estructuran y ordenan lo social conforman la interpretación y formas de existencia y acción en el mundo.

La salud como un derecho impone una proclama que nos orienta en el deseo compartido de construir una sociedad más justa y equitativa; una búsqueda que requiere, desde diferentes lugares, apostar a desarrollar estrategias que concreten acciones para un presente y un futuro más promisorio. Hay un orden de determinación en las variables mencionadas en las investigaciones, condicionamientos que impactan en los procesos sociales y políticos en el abordaje de la salud. Como expuso **GEORGINA**

STRASSER, vivimos en una sociedad estructurada por ejes de sistemas desiguales como el género, la clase social, la pertenencia étnica, el trabajo; quien sobrevive y quien no va a estar determinado por estas variables. Pero también hay en las escenas sociales para los sujetos, un carácter de contingencia que permite la apertura a otras respuestas para los problemas planteados e invitan a reflexionar sobre el lugar que tomarán los diferentes actores y sus perspectivas.

## Bibliografía

- (1) HARAWAY D. The Promises of Monsters: A Regenerative Politics for Inappropriate/d Others. En: *Cultural Studies*. L. Grossberg, C. Nelson, y P. Treichler (Eds.). New York: Routledge, 1992.
- (2) HARAWAY D. *Seguir con el problema*. Bilbao: Cosonni, 2019.
- (3) MURILLO R, ALMONTE M, PEREIRA A, FERRER E, GAMBOA OA, JERÓNIMO J, LAZCANO-PONCE E. Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26:L37-L48. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.013>>
- (4) ARROSSI S, THOUYARET L, PAUL L. *Prevención del cáncer cervicouterino: recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH: actualización 2015*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional del Cáncer, 2015.
- (5) ARROSSI S, WIESNER C. The psychological and social cost of HPV testing in screening activities. *HPV Today*. 2012;27(4):3. <<http://www.hpvtoday.com/viewdoc.php?f=n27-HPV-en.pdf>>
- (6) ARELLANO GÁLVEZ MC, CASTRO VÁSQUEZ MC. El estigma en mujeres diagnosticadas con VPH, displasia y cáncer cervicouterino. Hermosillo, Sonora. *Estudios Sociales*. 2013;21(42):259-278.
- (7) SHARPE P, BRANDT H, MCCREE D. Knowledge and beliefs about abnormal Pap test results and HPV among women with high-risk HPV: Results from in-depth interviews. *Women Health*. 2005;42(2):107-133.

- (8) SCHOENBERG N, BALTISBERGER J, BARDACH S, DIGNAN M. Perspectives on Pap Test Follow-Up Care Among Rural Appalachian Women. *Women & Health*. 2010;50(6), 580-597. <<https://doi.org/10.1080/03630242.2010.516702>>
- (9) PAOLINO M. Accesibilidad a la atención de la salud de las mujeres: los abandonos en el proceso de atención de las mujeres con diagnóstico de Papanicolaou anormal en Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, en el periodo 2009-2011. (Tesis de Doctorado). Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, 2015.
- (10) SOLITARIO R, GARBUS P, STOLKINER A. Derechos, ciudadanía y participación en salud: su relación con la accesibilidad simbólica a los servicios. *Anuario de Investigaciones*. 2008;15:263-269.
- (11) STRAW C, MATTIOLI M. Entre el discurso legal y las opiniones de las mujeres: reflexiones sobre la apropiación subjetiva de derechos sexuales y reproductivos. *Revista Pilquen*. 2013;16(2):1-9.
- (12) STOLKINER A. Si pudiera pagaría: Estudio sobre la accesibilidad simbólica de las mujeres usuarias pobres del AMBA a los servicios asistenciales estatales. *Anuario de Investigación de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires*. 2005:137-143.
- (13) ISTAS (Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud). <https://istas.net/>
- (14) GOLLAC M. (coord.) *Mesurer les facteurs psychosociaux de risque au travail pour les maîtriser*. París: Rapport au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011.
- (15) MARTÍNEZ ÍÑIGO D. Evolución del concepto de trabajo emocional: dimensiones, antecedentes y consecuentes. Una revisión teórica. *Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones*. 2001;17(2):131-153.
- (16) MOLINIER P. El cuidado puesto a prueba por el trabajo. Vulnerabilidades cruzadas y saber-hacer discretos. En: Borgeud-Garciandía N. (comp.). *El trabajo de cuidado*. (pp. 187-210) 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Fundación Medifé Edita, 2018.
- (17) MERHY E. El cuidado es un acontecimiento y no un acto. En: Franco TB; Merhy E E. *Trabajo, producción del cuidado y subjetividad en salud*. CABA: Lugar Editorial, 2016.
- (18) BORGEAUD-GARCIANDÍA N. *El trabajo de cuidado*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fundación Medifé Edita, 2018. <<http://www.fundacionmedife.com.ar/edita/horizontes-del-cuidado/coleccion-1.asp>>



- (19) NEFFA JC. *Los riesgos psicosociales en el trabajo: contribución a su estudio*. CABA: Ceil-Conicet, 2015.
- (20) CASTRO R. Los determinantes sociales de la salud-enfermedad. Cuando el concepto de enfermedad es problemático y Habitus profesional y ciudadanía: hacia un estudio sociológico sobre los conflictos entre el campo médico y los derechos en salud reproductiva en México. En: *Teoría social en salud*. Buenos Aires: Lugar Editorial, 2011. pp. 41-58, pp. 149-172.
- (21) CASTRO R, BRONFMAN M. Teoría feminista y sociología médica: bases para una discusión. *Cadernos de Saúde Pública*. 1993;9(3):375-394.
- (22) GALEANO P, RUIZ P. Exigencias emocionales y trabajo de cuidado. En Neffa JC, Henry ML (Coord.). *¿Quién cuida a los que cuidan? Los riesgos psicosociales en el trabajo en los establecimientos privados de salud*. La Plata: Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de La Plata. <<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/72269>>
- (23) MARTÍNEZ HERNÁEZ A. Medicina, Ciencia y Creencia. Una historia de la Antropología Médica. En: *Antropología Médica. Teorías sobre la cultura, el poder y la enfermedad*. Barcelona: Ed. Antropos, 2008. pp. 11-44.
- (24) MENÉNDEZ E. Antropología de la Salud en las Américas: Contextualizaciones y sugerencias. *Salud Colectiva*. 2017;13(3):353-357.
- (25) MENÉNDEZ E. Antropología Médica. Una genealogía más o menos autobiográfica. *Gazeta de Antropología*. 2012;28(3).
- (26) Politics for Inappropriate/d Others. En: Grossberg L, Nelson C, Treichler P (Eds.), *Cultural Studies*. New York: Routledge, 1992.
- (27) RUBIN G. El tráfico de mujeres: notas sobre la economía política del sexo. *Nueva Antropología*. 1986;VIII(30).
- (28) FLYAN F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *The British Journal of General Practice*. 1998;48(433):1509-1514.



# Salud sexual, anticoncepción y relaciones de género

**LORENA SETIEN**

EQUIPO FOCAL TERRITORIAL INTERSECTORIAL (EFTI)

PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO NO INTENCIONAL EN LA ADOLESCENCIA

PROGRAMA PROVINCIAL DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

**MARÍA ALEJANDRA OROZCO**

GINECÓLOGA, ISLAS CANARIAS (ESPAÑA)

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La sexualidad de las mujeres se representó siempre como impulsiva, desenfrenada, ingobernable; justificando la necesidad de que la racionalidad del hombre encausara la expresión libidinal femenina a través del matrimonio. El mandato social termina por definir los límites de lo posible en términos subjetivos, ya que la posibilidad de decidir no tener hijos históricamente se tornó inviable para la mayoría de las mujeres. Sin embargo, las decisiones que tomen las mujeres sobre su sexualidad y su (no)reproducción representan un acto de agenciamiento que puede alterar las negociaciones y el ejercicio de poder al interior de su pareja y fomentar relaciones de género más equitativas a nivel social.

## Palabras clave

Sexualidad; género; decisiones; reproducción.

En este trabajo nos proponemos reflexionar acerca de la salud sexual y (no)reproductiva de las mujeres en el marco de las relaciones de género dominantes. Partimos de la base de que el concepto de género no hace referencia a una condición individual, inherentes a la naturaleza de los sujetos, sino a una dimensión social, histórica y relacional que, a través de la reproducción de representaciones simbólicas estereotipadas sobre lo femenino y lo masculino, termina condicionando los procesos identitarios de las personas y regulando sus comportamientos mediante la internalización de elementos genéricos reconocibles y socialmente aceptados. Es en este sentido que retomamos la dimensión de género como categoría analítica, entendiéndolo como elemento constitutivo de las relaciones sociales,<sup>(1, 2)</sup> que refleja una valoración social desigual de lo masculino y lo femenino. De modo que incorporar la dimensión de género en términos relacionales para pensar la salud sexual y la (no)reproducción, nos permite problematizar las desigualdades existentes entre mujeres y varones y las formas complejas en que esa desigualdad se reproduce y se actualiza a través de múltiples discursos y prácticas.

En este punto, el concepto de modo de subjetivación<sup>(3)</sup> nos ayuda a analizar la forma en que las mujeres construyen su subjetividad en diálogo con los mandatos sociales de género y las expectativas que la sociedad deposita sobre ellas. Según este concepto, el modo de subjetivación tradicional del género femenino instituyó un modelo de mujer que, históricamente, estuvo ligado a la conyugalidad y la maternidad como símbolos de prestigio social y como elementos estructuradores de la vida de las mujeres, configurando para ellas estilos diferenciados y desiguales de vinculación afectiva y circulación libidinal.

En este trabajo sintetizamos los principales mandatos sociales atribuidos al modo de subjetivación tradicional femenino para analizar, de

manera dialéctica, la forma en que esas representaciones hegemónicas se expresan en las experiencias vitales de las mujeres y modulan el desarrollo de su sexualidad, condicionando su salud sexual y su (no)reproducción. ¿Qué lugar ocupa el cuerpo de las mujeres y sus decisiones sobre su sexualidad y su (no)reproducción en las relaciones de género vigentes? La salud sexual y las prácticas anticonceptivas, ¿son un dispositivo de control del cuerpo de las mujeres? Finalmente, este trabajo se propone como una instancia reflexiva e interdisciplinaria para repensar el rol de la salud, entendiendo que desde un modelo de atención feminista se pueden desencadenar procesos que habiliten la autonomía de las mujeres y sean transformadores y disruptivos de la subordinación estructural.

## La conyugalidad como valor social

Uno de los mandatos sociales que históricamente marcó las aspiraciones y los anhelos de muchas mujeres estuvo vinculado a la conyugalidad como valor distintivo de una «buena mujer», caracterizada por la obediencia, la fidelidad, el cuidado abnegado y la pasividad. En términos del despliegue de la sexualidad, este modo de subjetivación se traduce en lo que **SUSANA ROSTAGNOL** llama obligatoriedad conyugal,<sup>(4)</sup> que llevó a muchas mujeres a sacrificar su propio placer por el deber de satisfacer el deseo de su pareja.

Esta idea de obligación conyugal se asienta en el mito del amor romántico, que sentimentaliza los vínculos de pareja bajo la falsa idea de complementariedad. En este sentido, la autora **ALICIA PULEO<sup>(5)</sup>** sostiene que esa idea del amor es uno de los pilares del patriarcado contemporáneo, una forma sofisticada en que se reactualiza la dominación masculina a

través de una dinámica de inversiones afectivas y sentimentales desiguales entre hombres y mujeres, donde las mujeres dan más de lo que reciben. Esta romantización de la subordinación y la obligación conyugal va a contribuir a la naturalización, «por amor», de la falta de deseo por parte de las mujeres, invisibilizando las dificultades que tienen para negociar libremente sobre su sexualidad y sus prácticas anticonceptivas.

La naturalización de la falta de consentimiento de las mujeres fue descrita por **CAROL PATEMAN**<sup>(6)</sup> como algo propio del contrato sexual que instauró la Modernidad, y que supuso para el espacio privado doméstico una «actividad sexual normal consensual» entre los conyugues, en el marco de un contrato de matrimonio que, en realidad, habilitaba a los varones a tener acceso ilimitado al cuerpo de las mujeres. En este punto la autora introduce el concepto de sumisión forzada o involuntaria<sup>(6)</sup> para describir la forma en que el consentimiento de las mujeres queda anulado o invisibilizado dentro de la relación conyugal.

Actualmente, esta sumisión forzada o involuntaria se expresa en la dificultad de muchas mujeres de problematizar la ausencia del propio placer en sus relaciones sexuales conyugales, reduciendo su sexualidad a la posibilidad de tener hijos o de complacer a la pareja. La imposibilidad de reconocer sus propios deseos y disfrutar de las relaciones sexuales de manera placentera afecta su salud sexual. Por otro lado, esta sumisión involuntaria puede contribuir a la justificación de comportamientos abusivos por parte de los varones, naturalizando presiones, celos y distintas formas de violencia simbólica, vigentes en muchas relaciones conyugales, donde los hombres siguen decidiendo sobre el cuerpo de las mujeres, su sexualidad y su reproducción, a través del control de las prácticas sexuales y de la anticoncepción.

## Reputación femenina y doble moral

La Modernidad también consolidó la idea de una doble moral erótica para varones y mujeres.<sup>(6, 5, 3)</sup> Funcionales al patriarcado, los mandatos sociales tradicionales exigían a las «buenas mujeres» que circunscriban la expresión del erotismo y el ejercicio de la sexualidad a las relaciones conyugales, para asegurar la legitimidad de su descendencia; mientras que los hombres gozaban de otras prerrogativas en el espacio público. Asimismo, la sexualidad de las mujeres se representó como impulsiva, desenfrenada, ingobernable; justificando la necesidad de que la racionalidad del hombre encauzara la expresión libidinal femenina a través del matrimonio.

En este contexto, el modo en que las mujeres construyeron su subjetividad estuvo ligado, tradicionalmente, a la represión del erotismo y a su sensualidad dispuesta sólo como objeto del deseo de sus parejas. La libertad sexual, la expresividad libidinal y la apropiación del cuerpo como fuente de placer por parte de las mujeres son actitudes que fueron juzgadas socialmente a través de discursos morales que funcionaron como dispositivos de regulación del placer.

Históricamente, esta doble moral condicionó la vida sexual de muchas mujeres, que reprimían su sexualidad o trataban de mantenerla oculta para evitar juicios morales. No poder disfrutar de su sexualidad libremente no sólo afecta el bienestar psicosocial de estas mujeres, sino que les limita el acceso a información y recursos que les permitan tener relaciones más cuidadas y placenteras.

Aunque actualmente las mujeres gozan de mayor libertad sexual, en términos de disrumpir con la conyugalidad y la heteronormatividad y elegir cuándo y con quién tener relaciones sexuales más allá de los

mandatos, **ALICIA PULEO** advierte que, muchas veces, esa libertad está construida en torno a valores masculinos de sexualidad «correcta» (desapego emocional, múltiples partetaires, frecuencia alta, coitocentrismo).<sup>(5)</sup> En este sentido, superar la doble moral no implica equiparar el empoderamiento y la libertad sexual de las mujeres a la posibilidad de tener relaciones sexuales con quién elijan, sino comprender que esas relaciones «elegidas» también se dan en el marco de una estructura patriarcal, y que para que las relaciones sean placenteras para varones y mujeres deben basarse en la construcción de relaciones de género más equitativas, que subviertan la dominación masculina y que prioricen el cuidado y el deseo de cada persona como pilares de la salud sexual.

## La maternidad como destino

Por último, uno de los mandatos sociales de género que más fuertemente permeó sobre la vida de las mujeres se relaciona al mito mujer=madre,<sup>(7)</sup> que instaló en el imaginario social la idea de que la mujer alcanza su realización personal a través de la maternidad. De esta manera, la reproducción y las tareas de cuidado se asociaron a una supuesta naturaleza femenina (el instinto materno), prescribiendo para las mujeres un conjunto de acciones apropiadas y deslegitimando otras que no encuadraban en ese modelo.

Pero esta idea de maternidad como necesidad y destino de todas las mujeres no se agota en las representaciones y expectativas sociales, sino que interviene en el modo de subjetivación tradicional de las mujeres. Es así como «el mito mujer=madre organiza tanto el conjunto de prescripciones que legalizan las diferentes acciones en el concebir, parir y

criar la descendencia, como los proyectos de vida posibles de las mujeres concretas». <sup>(7)</sup>

La Modernidad termina de consolidar la escisión entre maternidad y erotismo, lo que repercute en la salud sexual de las mujeres que no logran separar el ejercicio de su sexualidad del tradicional rol reproductivo que se les adjudica, invisibilizando una vez más la dimensión del placer y concibiendo la eventualidad de un embarazo como consecuencia inevitable de una vida sexual activa. De esta forma, el mandato social termina por definir los límites de lo posible en términos subjetivos, ya que la posibilidad de decidir no tener hijos históricamente se tornó inviable para la mayoría de las mujeres. Esto no sólo modeló sus prácticas anticonceptivas sino que también afectó el acceso al aborto y propició muchas maternidades forzadas, al naturalizar la maternidad y funcionar como *estrategia biopolítica de culpabilización* <sup>(8)</sup> de las mujeres que decidían interrumpir su embarazo.

## El rol de la salud

Como vemos, los mandatos sociales que se actualizan a través de las relaciones de género son dispositivos que reproducen una valoración deferencial de mujeres y varones, justificando la distribución desigual de poder. Estas relaciones desiguales intervienen sobre el ejercicio de la sexualidad de las mujeres y sus prácticas anticonceptivas, siendo el control del cuerpo femenino una de las bases en las que se sostiene la dominación masculina. Sin embargo, las decisiones que tomen las mujeres sobre su sexualidad y su (no)reproducción representan un acto de agenciamiento que puede alterar las negociaciones y el ejercicio de poder al interior de su pareja y fomentar relaciones de género más equitativas a



nivel social. Un modelo de atención de la salud que contemple esta perspectiva puede contribuir, a partir de la promoción y el cuidado de la salud sexual integral, a generar instancias que habilitan la *posibilidad de autonomía* de las mujeres y permitan, durante el proceso de atención, problematizar las relaciones de género desiguales y opresivas, para potenciar otras más libres y equitativas.

## Bibliografía

- (1) SCOTT J. El género: una categoría útil para el análisis histórico. En: Nash y Amelang (eds.) *Historia y género: las mujeres en la europa moderna y contemporánea*. Valencia: Alfons el Magnanim, 1990.
- (2) LAMAS M. Usos, dificultades y posibilidades de la categoría género. *Revista de Estudios de Género La Ventana*. 1995;(1):10-61.
- (3) TAJER D. *Heridos corazones: Vulnerabilidad coronaria en varones y mujeres*. Buenos Aires: Paidós, 2009.
- (4) ROSTAGNOL S. Aborto voluntario y relaciones de género: políticas del cuerpo y de la reproducción. Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República, 2016.
- (5) PULEO AH. *10 palabras clave sobre mujer*. Verbo Divino, 1995; p. 36.
- (6) PATEMAN C. *El contrato sexual*. Barcelona: Anthropos, 1995; p. 150.
- (7) FERNÁNDEZ AM. *La mujer de la ilusión: pactos y contratos entre hombres y mujeres*. Buenos Aires: Paidós, 1993; p. 161.
- (8) FERNÁNDEZ AM, TAJER D. Los abortos y sus significaciones imaginarias: dispositivos políticos sobre los cuerpos de las mujeres. En Checa S. (comp.). *Entre el Derecho y la Necesidad: Realidades y Coyunturas del Aborto*. Buenos Aires: Paidós, 2006.



# Discapacidad y salud mental

**LUIS ALFONSO CAPORALE**

PSICÓLOGO (UNLP)

## Resumen

Las personas con discapacidad deben poder acceder a los mismos lugares y disfrutar de las mismas prestaciones que el resto de las personas. Pero no siempre es así, en parte por los obstáculos que entorpecen su acceso a servicios que son derechos, como la salud, la educación, el empleo, el transporte, la información. En ello inciden todo tipo de barreras que deben eliminarse cualquiera sea su forma. Las más obvias son las arquitectónicas, que en ocasiones se tornan insalvables. La mujer con discapacidad sufre lo que puede llamarse doble discriminación, pues la interacción entre género y discapacidad suele posicionarla en una situación de desigualdad en cuanto al hombre con esa misma condición. Y doblemente ante personas sin discapacidad, en una sociedad aún patriarcal.

## Palabras clave

Discapacidad; sociedad; género; discriminación.

Resulta pertinente ajustar la terminología para abordar la temática que nos ocupa. Es necesario dejar de lado la palabra *discapacitado*, para hablar de *personas con discapacidad*; ello implica considerar primero al sujeto y luego, en segundo término, a su discapacidad como particularidad. Tal precisión soslaya la estigmatización. Expresiones como *un sordo*, o *un ciego*, amplifican y centralizan la condición de la discapacidad, en detrimento de la percepción de los demás rasgos individuales que posee toda persona.

La consideración de las personas con discapacidad ha evolucionado en el tiempo con avances y retrocesos, e implica una dura y larga lucha en pos de la integración de una numerosa población. Que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su *Informe Mundial sobre la Discapacidad* (2010), involucra a más de mil millones de personas, de las cuales casi 200 millones experimentan dificultades o limitaciones considerables.

## Historia

Yendo al pasado, en algunas sociedades antiguas como Esparta, las personas con discapacidad directamente no tenían lugar; se las eliminaba. En la Edad Media —mayormente si era de orden mental—, se los identificaba con el demonio; se los castigaba y exorcizaba; la feroz exclusión en la cárcel fue habitual práctica social. Con la idea perversa de *protegerlos* de una sociedad que los hostigaba, en realidad se los aislaba para librar a esa sociedad de ellos. Durante los siglos XVII y XVIII se los recluía en manicomios, hospitales y orfanatos, carentes de cualquier atención terapéutica específica. Recibían sólo castigos, sangrías o baños

helados, como forma de acallar sus *rebeldías*. Sin embargo, comenzaron a aparecer posturas que planteaban la *educabilidad* de estas personas.

Fray Pedro Ponce de León (España, 1508-1584) a mediados del siglo XVI, creó la primera institución para personas con discapacidad auditiva, utilizando las manos para representar objetos. Y Valentín Hauy (Francia, 1745-1822), a fines del siglo XVIII, inauguró en París la primera escuela para niños no videntes, impactado por la penosa situación de un grupo de personas de esta condición que, entre burlas, tocaban música para obtener limosnas. En esta escuela estudió Louis Braille, creador del sistema que lleva su nombre, para lectura y escritura para personas con discapacidad visual.

Nacido el mismo año que el mencionado Hauy, Philippe Pinel (Francia, 1745-1826), propuso que los alienados, que permanecían aislados, atados y torturados por supuestos actos terapéuticos, fueran liberados de sus encierros. Sucedió en 1793 y lo concretó desde la dirección del hospicio de la Bicêtre, cuando consiguió quitar los grilletes a un número reducido de pacientes. Los resultados favorables reafirmaron su postura, en principio resistida. Gracias a la libertad física, al trato sin violencia, a los espacios ventilados, a los baños higiénicos, a la buena comida y básicamente a la consideración y al vínculo humanizado, muchos pacientes considerados incurables se recuperaron. Este hecho marcó el hito histórico tal vez más conocido en el tratamiento humanitario de la discapacidad mental. A partir de allí, los países comenzaron a asumir responsabilidades con respecto a este tipo de discapacidad, generando incipientes disposiciones de índole legal. Asimismo, las dos guerras mundiales del siglo XX, por la gran cantidad secuelas discapacitantes que causaron, llevaron a que aparezca la idea de rehabilitación. Dicho concepto comenzó a relativizar la discapacidad como algo inamovible en el tiempo y el abordaje se centró

más en la *necesidad especial* de la persona. No obstante, forzando el encubrimiento de la discapacidad dentro de una vida lo más *normal* posible. Faltaría mucho tiempo más para pensar en el concepto de personas con capacidades diferentes.

## Génesis

Cuando nace un niño/a, cuya irrupción se produce luego de nueve meses de gestación, por lo tanto de tener presencia preponderante en el seno familiar que se prepara y lo espera, recibe sobre sí una depositación masiva de expectativas narcisistas, particularmente por parte de la madre. Por ello, el hijo/a es y será por siempre una extensión narcisista de sus progenitores, lo que explica que sus éxitos y fracasos sean vivenciados como propios por ellos. Tempranamente, Sigmund Freud destacó —en su *Proyecto de Psicología* (1895)— la preeminencia de la función materna al explicar la condición del cachorro humano, que viene al mundo en un estado natural de indefensión absoluta y necesita de la asistencia y el afecto de los adultos para sobrevivir. El amor que recibe es lo que lo constituye como persona y ello producirá profunda huella en su vida. Al respecto, el maestro vienés contó del entrañable amor que recibió de su madre, que le llamaba «mi Sigi de oro» y lo mucho de su trabajo que estuvo acompañado por una estrecha relación con ella.

Más cercanamente, un relato de Astor Piazzolla recordando a su padre, atestigua el deseo de éste, depositado sobre él:

Él creía en mí de una manera como si yo hubiera sido genial; y no era genial. Él me hizo sentir que yo era importante, tanto que comenzó a escribir la historia de mi vida; quería que *yo tocara*. Lo recuerdo muy bien porque yo sé que él sabe todo lo que está pasando conmigo. ¡Él ha luchado tanto por mí!... Creo que fui el hijo que deseó.

¡Vaya si Astor fue genial!

¿Pero qué sucede cuando nace un hijo con capacidades diferentes? En principio, seguramente se presenta la imposibilidad de consumir los deseos narcisistas depositados de él; éste obstáculo doloroso, produce herida. El hijo que ha nacido no podrá cumplir los anhelos infantiles de los padres, en cuanto a fantasías de completud y hacer realidad sus idealizaciones. Esto torna inadmisibles y/o contrariadas la conformación de la imagen narcisista proyectada. Suele aparecer en los padres la decepción, la culpa, que imponen el tránsito por un proceso de duelo. Y como todo duelo se elabora y supera o, de lo contrario, se coagula y deja un anclaje en ese lugar psíquico no resuelto. Necesariamente, el niño/a cargará sobre sí la huella devenida de la tramitación psicológica que realicen sus padres. Como toda situación de la niñez, también la capacidad diferente será mediatizada por ellos.

## Peso social

En cuanto al peso social, si bien la comunidad ha tomado mayor conciencia con respecto a la inclusión de las personas con capacidades diferentes, no es raro percibir miradas desvalorizadoras y discriminatorias, conducentes a la estigmatización. Ante la eventual carga del prejuicio social, podrían darse dos situaciones contrarias: se *oculta* de alguna manera a la persona con discapacidad, aislándola y coartándole sus posibilidades de interacción; o contrariamente, se sobrevaloran determinados aspectos *compensatorios* con el fin de *negar* la discapacidad. Ambas situaciones extremas, imponen a la persona que lo sufre profundo malestar. Lo más indicado será, como ante cualquier

sujeto, considerar su particularidad y su necesidad. La discapacidad constituirá, en ese caso, solo un elemento más.

La idea de integración señala que todas las personas tienen derecho a participar de manera activa en la sociedad. Por ende, las personas con discapacidad deben poder acceder a los mismos lugares y disfrutar de las mismas prestaciones. Pero no siempre es así, en parte por los obstáculos que entorpecen su acceso a servicios que son derechos, como la salud, la educación, el empleo, el transporte, la información. En ello inciden todo tipo de *barreras* que deben eliminarse cualquiera sea su forma. Las más obvias son las arquitectónicas, que en ocasiones se tornan insalvables.

## Modelos

Existe una mirada biológica que tiende a depositar exclusivamente en las mismas personas con discapacidad, la *responsabilidad* de superar las dificultades existentes en su vida diaria. Reafirman de esa manera sus aspectos deficitarios. Si bien es fundamental en toda persona una firme autodeterminación en el alcance de logros, dicha mirada entroniza una percepción negativa de su condición de discapacidad, asociándolo con invalidez y/o inhabilitación, que lleva a instrumentar solamente el cuidado y la rehabilitación. Contrapuesto a esta mirada, surge el Modelo Social que sostiene que la discapacidad no es una cualidad propia de la persona, sino un fenómeno también producido por el *ambiente*, es decir, socialmente creado.

Al respecto de la mirada unívoca, Freud comenta en «La dinámica de la transferencia» (1912) una conceptualización aplicable a la discapacidad:

Debemos defendernos en este lugar, del reproche —fruto de un malentendido—, de que soslayamos la significación de los factores innatos/constitucionales, por

haber puesto de relieve las impresiones infantiles. Semejante reproche brota de la estrechez de la necesidad causal de los seres humanos que, en oposición al modo en que de ordinario está plasmada la realidad, quiere darse por contenta con un único factor causal. El psicoanálisis ha dicho mucho sobre los factores accidentales de la etiología, y poco sobre los constitucionales, pero ello sólo porque acerca de los primeros podía aportar algo nuevo, mientras que respecto de los segundos, en principio no sabía más que lo que corrientemente se sabe. Nos negamos a estatuir una oposición de principios entre las dos series de factores etiológicos; más bien, suponemos una regular acción conjugada de ambas para producir el efecto observado.

Presente la vertiente social.

## Discapacidad en la mujer. Doble discriminación

La mujer con discapacidad sufre lo que puede llamarse *doble discriminación* pues la interacción entre género y discapacidad suelen posicionarla en una situación de desigualdad en cuanto al hombre de esa condición. Y doblemente ante personas sin discapacidad, en una sociedad aún patriarcal. La doble discriminación lleva a la mujer a la *invisibilidad* en tanto se desvía de los roles predeterminados, por ejemplo, de *esposa, madre, cuidadora*. El prejuicio de suponer que no puede cumplir con dichos roles —como tantos otros—, en principio se los impone como mandato y luego le marca la imposibilidad de realizarlos, en un doble mensaje que la ubica en una situación imposible. Si la mujer con discapacidad queda *atrapada* en ello, permanece en el lugar que el prejuicio le destina: solamente como una persona *enferma* y necesitada de cuidados. Esta predeterminación es un factor que obstruye su participación plena en la comunidad. De alguna manera, esta carga prejuiciosa también está alojada, por aquellas depositaciones antes



mencionadas, en la propia mujer con discapacidad, que debe hacer un fuerte ejercicio de reflexión para desactivarla/superarla.

En definitiva, mujer con discapacidad implica «una doble vulnerabilidad». Aunque bien se sabe que una mujer en esa condición no es vulnerable, sino que es vulnerada por una sociedad predominantemente prejuiciosa, que aún tiene mucho por recorrer en el camino hacia la plena integración de las capacidades diferentes...

## Bibliografía

FREUD S. *La dinámica de la transferencia*, 1912.

FREUD S. *Proyecto de Psicología*, 1895.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y CENSOS (INDEC). *Estudio nacional sobre el perfil de las personas con discapacidad. Resultados definitivos, 2018*. Ciudad de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2018.  
<[https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/estudio\\_discapacidad\\_12\\_18.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/estudio_discapacidad_12_18.pdf)>

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (ONU). *Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad*, 2008.  
<<https://www.un.org/esa/socdev/enable/documents/tccconvs.pdf>>

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). *Informe Mundial sobre la Discapacidad*, 2011.  
<[https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789240688230\\_spa.pdf](https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789240688230_spa.pdf)>

REPÚBLICA ARGENTINA. Ley 26.378. Ley de Discapacidad, 2008.  
<<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/140000-144999/141317/norma.htm>>

REPÚBLICA ARGENTINA. Ley 26.657. Ley Nacional de Salud Mental, 2010.  
<<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/175000-179999/175977/norma.htm>>

UNIÓN EUROPEA (UE). *2º Manifiesto de los Derechos de las Mujeres y Niñas con Discapacidad de la Unión Europea*, 2011.  
<<https://www.cermi.es/sites/default/files/docs/informes/2%C2%BA%20Manifiesto%20de%20los%20Derechos%20de%20las%20Mujeres%20y%20Ninas%20con%20Discapacidad%20de%20La%20Union%20Europea%20accesible.pdf>>



# Inclusión social y promoción social en la discapacidad

**ANA JULIA CAPORALE**

SERVICIO AMBULATORIO DE ATENCIÓN A NIÑAS, NIÑOS Y ADOLESCENTES  
HOSPITAL NACIONAL EN RED ESPECIALIZADO EN SALUD MENTAL  
Y ADICCIONES «LIC. LAURA BONAPARTE» (EX CENARESO)

## Resumen

Los sistemas de atención social y sanitarios destinados a las personas con discapacidad implican luchas de sentido, ya que la forma de construcción de la discapacidad en el sector salud y educativo ha estado imbuido de pretensiones rehabilitatorias y ha tendido durante mucho tiempo a definir a los sujetos desde sus carencias y sus incapacidades.

## Palabras clave

Discapacidad; rehabilitación; personas.

## Introducción

El presente escrito nace de la invitación a participar en el I Congreso Virtual Internacional e Interdisciplinario de Salud de la Mujer (UNLP, 2021), evento en el cual me ha sorprendido gratamente la inclusión de la mirada interdisciplinaria y de la perspectiva de derechos al tratar un tema tan complejo e importante como lo es la salud de las mujeres. Mi participación se llevó adelante en el marco del Simposio «Discapacidad, inclusión social y salud mental», y el principal desafío consistió en encontrar aquello específico que aportar al tema tratado.

Teniendo en cuenta mi formación disciplinar y mi trayectoria en el sistema sanitario nacional, decidí —y es lo que intentaré realizar a lo largo de este texto— enfocarme en reforzar la importancia de intervenciones que promuevan la inclusión, la autonomía de las personas y la garantía de sus derechos. Para ello, en un primer momento desarrollaré algunos postulados respecto del modelo social de la discapacidad y del rol del Trabajo Social como integrante de los equipos interdisciplinarios de abordaje. Seguidamente, mencionaré brevemente algunas particularidades a tener en cuenta cuando hablamos específicamente de mujeres y discapacidad, dado que las desigualdades en este caso se profundizan.

## Análisis

Considero relevante partir de la premisa de que la discapacidad es una construcción social. Es decir, que se trata de un fenómeno contextual, ya que no parte del propio individuo sino que se construye frente a las barreras del entorno (físicas, comunicacionales, actitudinales, etc.).

Este es uno de los planteos centrales del modelo social de la discapacidad, que, como sostiene **VÍCTOR ABRAMOVICH,<sup>(1)</sup>** se contrapone con el

viejo modelo tutelar que tenía como principal respuesta la incapacitación y el consiguiente desplazamiento de la autonomía de la persona en manos de un agente tutor o representante. Este modelo social, en cambio, parte de que el problema de la incapacidad no es un problema estrictamente físico o biológico sino que tiene que ver con obstáculos para la inclusión social de las personas con discapacidad.

Parte, entonces, de una idea contrapuesta de la anterior, sosteniendo que las personas con discapacidad son personas titulares de derechos cuya autonomía tiene que ser plenamente respetada, y que solamente puede restringirse su capacidad en casos extremos en los que no es posible apoyar decisiones autónomas de las propias personas. Evita, de esta manera, el desplazamiento de la autonomía y prioriza un sistema de apoyos para favorecer la escucha y la decisión autónoma de la persona, cualquiera sea su discapacidad.

En este sentido, podemos decir que existe una desigualdad estructural que los Estados deberían atender y contrarrestar para garantizar un trato no discriminatorio a determinadas personas, grupos o sectores sociales históricamente excluidos. Y esto, nuevamente, se relaciona directamente con el modelo social de la discapacidad, sostenido incluso por organismos como la Corte Interamericana de Derechos Humanos. Este organismo procura que dicho modelo social sea tenido en cuenta, de acuerdo a los diversos tratados firmados por los Estados (como la Convención Interamericana para la Eliminación de todas las Formas de Discriminación contra las Personas con Discapacidad, y la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad) que definen a la discapacidad no sólo como la presencia de una deficiencia física, mental, intelectual o sensorial, sino que se interrelaciona con las barreras o limitaciones que socialmente existen para que las personas puedan ejercer sus derechos de manera

efectiva. En este sentido, los límites o barreras que comúnmente encuentran las personas con diversidad funcional en la sociedad son barreras físicas o arquitectónicas, comunicativas, actitudinales o socioeconómicas, entre otras.

El Estado debe ser garante activo de los derechos de las personas, principalmente en escenarios sociales de desigualdad, y es aquí donde entra en escena el Trabajo Social.

Siguiendo a **MARGARITA ROZAS PAGAZA**,<sup>(8)</sup> podemos decir que el Trabajo Social se desarrolla con la aparición de la cuestión social, concepto que hace referencia a las desigualdades sociales que estructuran a la sociedad moderna y que afectan a las personas en su vida cotidiana.

Por su parte, **MARÍA DEL CARMEN LUDI**<sup>(6)</sup> sostiene que «el Trabajo Social interviene en relación a condiciones y obstáculos materiales y simbólicos que presentan los sujetos para su producción y reproducción social».

De esta manera, los espacios y niveles de inserción laboral se relacionan con la expansión de las políticas sociales. El Trabajo Social, entonces, es atravesado por la lucha, ampliación y accesibilidad a los derechos y a la conquista cotidiana de la ciudadanía. Ampliará las opciones del diseño de política, de innovación en la gestión de recursos, u operará en pos de hacer visibles aquellos que no son sujetos de intervención.

**PAULA DANIEL**<sup>(9)</sup> plantea que «el trabajador social en el proceso de intervención contribuye a la construcción de los sujetos. Por una parte, por el poder de la enunciación y por las respuestas posibles que se despliegan». Ya decía el célebre escritor polaco **STANISLAW LEM** que «para dominar el mundo primero hay que nombrarlo». Al nombrar, construimos sentido.

Los sistemas de atención social y sanitarios destinados a las personas con discapacidad implican luchas de sentido, ya que la forma de construcción de la discapacidad en el sector salud y educativo ha estado imbuido de pretensiones rehabilitatorias y ha tendido durante mucho tiempo a definir a los sujetos desde sus carencias y sus incapacidades. Y es preciso dar esa pelea.

La intervención en lo social, sostiene **ALFREDO CARBALLEDA**,<sup>(2)</sup> al ser ella misma productora de subjetividad aporta construcciones discursivas, formas de comprender y explicar desde una direccionalidad definida y organizada. Es decir; designa, nombra, califica y de hecho le da una forma definida a las cuestiones sobre las cuales actúa. Dentro de un «orden», una lógica que se va construyendo a través de diferentes formas de relación con: el otro, el contexto, el escenario, el territorio. Esta dirección y este orden serán diferentes según los marcos teórico conceptuales que se utilicen, los postulados ideológicos y las influencias de la época de quien interviene.

Por ello comencé señalando la importancia del modelo social y de entender a la discapacidad como construcción social, a la que cargamos de sentido en cada una de nuestras intervenciones.

Como plantea **DANEL**, la performatividad de nuestras intervenciones aparece cuando nombramos a los sujetos por sus déficits o pensamos en términos de trayectorias unívocas. Si nuestras intervenciones consideran al «otro» como incapaz, como heterónomo, configuraremos a los sujetos de nuestra práctica como dependientes de nuestras decisiones.

La tensión entre autonomía y heteronomía es constante en nuestras intervenciones, pero nuestras prácticas deben tender siempre a reforzar en la mayor medida posible los procesos de autonomía y restitución de derechos de las personas.

La intervención profesional del Trabajo Social hace posible desatar procesos que habilitan caminos de autonomía, tomando a los marcos jurídicos, normativos y legales como abanico de posibilidades y no como respuestas unívocas. Para ello, resulta imprescindible trabajar desde una perspectiva interdisciplinaria, interinstitucional y comunitaria, a fin de crear y recrear redes que favorezcan la (re)construcción de lazos sociales entre los sujetos.

**ALFREDO CARBALLEDA** sostiene que el lazo social, desde esta perspectiva, construye subjetividad a través de diferentes modalidades de relaciones, intercambios y formas de reciprocidad entre los individuos. De esta manera, la intervención en lo social transcurre, generando desde lo micro social el encuentro entre sujeto, sociedad y cultura en cada circunstancia singular.

La política social en discapacidad va más allá de los planteos técnicos. Se debe orientar hacia un proyecto de inclusión social, de «reinscripción» social, que haga eje en la singularidad de cada sujeto.

Las políticas de inclusión como políticas de salud, continúa Carballada, pueden proponerse horizontes reparadores, estratégicos y fundamentalmente integradores. Así, la política de salud, se construye desde una lógica de reconstrucción de certezas, de recuperación de derechos sociales. En definitiva, lo social de la intervención se aproxima estrechamente a la problemática de la integración, a la búsqueda y recomposición del lazo social perdido.

Ahora bien, si a todo lo hasta aquí dicho le agregamos la particularidad de que nuestros sujetos de intervención sean mujeres, resulta evidente que el panorama se complejiza. Si bien el horizonte de intervención debe ser el mismo (reconstruir lazos sociales, garantizar derechos y, ante todo,



fomentar el ejercicio de la autonomía), no puede dejar de señalarse que, generalmente, el camino se torna más dificultoso.

La sociedad actual presenta otra desigualdad estructural (más allá de la económica) que es la desigualdad de género. Hay una clara desigualdad de poder entre varones y mujeres, y en función de ella el deber ser de los sujetos se asienta sobre roles estereotipados asignados a cada uno de los géneros. En el caso de las mujeres, el mito del amor maternal y la figura de la mujer-madre como predominante, por ejemplo, nos han colocado en la posición de ser las principales proveedoras de cuidado, no sólo a los niños sino a todo el grupo familiar.

Aquellas mujeres que, a causa de su discapacidad, no pueden cumplir con dichas tareas de la manera en que se espera que lo hagan, suelen ver incrementado su padecimiento. Por un lado, por el sentimiento de culpa que en ocasiones aparece por haber incorporado a lo largo de su trayectoria vital esa idea estereotipada del deber ser; pero, además, por la fuerte crítica que muchas veces reciben por parte de la sociedad (incluyendo a la familia, la comunidad y, en ocasiones, al propio equipo profesional).

Asimismo, las mujeres solemos ver restringidas nuestras posibilidades de ser y hacer en función de esa idea estereotipada de «buena mujer» a la que debemos responder. Esto también se torna un problema, principalmente cuando hablamos de padecimientos mentales que modifican o condicionan las maneras de comportarse.

Estos son puntos que no pueden dejar de tenerse en cuenta en nuestras intervenciones y es por ello que no quería finalizar este escrito sin antes mencionarlos.

## Conclusiones

Para concluir, quisiera reforzar una vez más lo que he intentado señalar a lo largo de toda mi exposición: que la intervención social en el campo de la discapacidad implica la desafiante tarea de disputar sentidos, afianzando redes institucionales y comunitarias en pos de la garantía de derechos y el refuerzo de la autonomía de las personas y, particularmente, de las mujeres. Y en esta tarea, el principio de no discriminación y la perspectiva de género deben ser ese horizonte de sentido que guíe nuestras intervenciones.

## Bibliografía

- (1) ABRAMOVICH V. Los derechos humanos en las políticas públicas. En: Revista Electrónica del Consejo de DDHH. 2020. <<http://rec.defensoria.org.ar/2020/12/10/los-derechos-humanos-en-las-politicas-publicas/>>
- (2) CARBALLEDA AJM. *La intervención en lo social. Exclusión e integración en los nuevos escenarios sociales*. Buenos Aires: Paidós, 2002.
- (3) CARBALLEDA AJM. *Escuchar las prácticas*. Buenos Aires: Espacio, 2017.
- (4) DANIEL PM. Las temporalidades de la intervención, en el campo de la Discapacidad. *Debate Público*. 2016;6(12):109-121. <[http://trabajosocial.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/13/2016/12/11\\_Daniel.pdf](http://trabajosocial.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/13/2016/12/11_Daniel.pdf)>
- (5) DANIEL PM. Los lazos sociales como reaseguro de la inclusión. *Margen*. 2020. <<https://www.margen.org/pandemia/textos/daniel.pdf>>
- (6) LUDI MC. Debates y desafíos de Trabajo Social en el campo gerontológico. IX Jornadas de Investigación, Docencia, Extensión y Ejercicio Profesional (IX JIDEEP). Facultad de Trabajo Social, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 2014. <<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/43796>>
- (7) ROZAS PAGAÑA M. *Una perspectiva teórica-metodológica de la intervención en Trabajo Social*. Buenos Aires: Espacio Editorial, 2014.

- (8) ROZAS PAGAZA M. Ponencia presentada en el marco de las Jornadas Ciencias Sociales y Política en Argentina, organizadas por el Consejo de Decanos Facultades de Ciencias Sociales y Humanas, 2012.
- (9) DANIEL PM. Intervenciones de los trabajadores sociales en el campo de la discapacidad. X Jornadas de Sociología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2013.





# VI. METODOLOGÍA

---

# El enfoque de riesgo en los cuidados materno-perinatales

**EDGAR IVÁN ORTIZ LIZCANO**

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

UNIVERSIDAD DEL VALLE (COLOMBIA)

## Resumen

El enfoque de riesgo es una metodología que mide la proporción de ocurrencia de un daño en presencia o ausencia del factor de riesgo.

## Palabras clave

Riesgo; daño; metodología; riesgo relativo.

Se entiende por atención prenatal (control antenatal, asistencia prenatal, control prenatal, consulta prenatal) a la serie de contactos, entrevistas o visitas programadas de la embarazada con integrantes del equipo de salud, con el objetivo de vigilar la evolución del embarazo y obtener una adecuada preparación para el parto y la crianza.

La atención prenatal adecuada en cantidad, calidad, contenidos, oportuna y diferenciada acorde al riesgo tiene un enorme potencial de contribución a la salud familiar y es un claro ejemplo de medicina preventiva.

Aplicada en forma rutinaria y extensiva, juntamente con otras medidas de salud pública, como la atención institucional del nacimiento, el empleo de criterios de riesgo para determinar referencia y niveles de asistencia, y la atención inmediata de los recién nacidos, contribuye a evitar muertes, lesiones maternas y perinatales.

Además de la mejoría en la tasa de mortalidad perinatal y la razón de mortalidad materna que pueden asociarse con la inclusión del cuidado prenatal extensivo en los programas materno-infantiles, hay posibles efectos adicionales de impacto difícil de medir, pero no menos importantes.

Despejar las dudas de las gestantes y sus familias, alejar sus miedos y tabúes, respetando las pautas culturales, lograr un mayor acercamiento y confianza hacia el sistema de salud, con una actitud más positiva hacia la maternidad y hacia el espaciamiento de los embarazos, promover hábitos familiares saludables, con mejor disposición para el control del crecimiento y del desarrollo ulterior del niño, fomentar la actitud hacia la lactancia natural, dar a conocer el plan de vacunación, son ejemplos de las múltiples ventajas que tiene un buen programa de cuidados prenatales.

Con los cuidados prenatales se persigue:

- la detección de enfermedades maternas subclínicas;
- el reconocimiento de los factores de riesgo que puedan afectar el desarrollo normal del embarazo;
- la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de las complicaciones del embarazo;
- la vigilancia del crecimiento y la vitalidad fetal;
- la disminución de las molestias y síntomas menores asociados al embarazo;
- la preparación psicofísica para el nacimiento;
- la administración de contenidos educativos para la salud, la familia y la crianza.

Para el reconocimiento de los factores de riesgo que puedan incrementar la probabilidad de daño en cualquier momento de la gestación se requiere una adecuada evaluación de la historia clínica de la gestante, de sus paraclínicos y la realización de un cuidadoso examen clínico obstétrico.

Sin embargo, la evaluación del riesgo no es una tarea sencilla. El concepto de *riesgo* es fundamentalmente probabilístico y la cadena que asocia un factor de riesgo con un daño o evento adverso no siempre está definida. Por ejemplo, en ocasiones, el daño «muerte fetal» deriva claramente de un factor conocido, pero en otras la relación es mucho más difícil de establecer, por desconocimiento del factor o factores intervinientes, o por la dificultad en establecer el peso individual de cada uno de ellos en el resultado adverso cuando el problema es multifactorial.



Los primeros sistemas de evaluación de riesgo fueron elaborados en base a la observación y la experiencia de sus autores y solo recientemente han sido sometidos a evaluaciones, persistiendo aún dudas sobre su efectividad para discriminar a las mujeres, niñas o niños que sufrirán el evento de quienes no lo harán. Los sistemas basados en puntaje adolecen aún de exactitud en el valor o punto de corte asignado a cada factor o a sus asociaciones. Hay grandes variaciones, de acuerdo a su aplicación, según se trate de individuos o poblaciones. Para que estos factores sean más adecuados, deberían evaluarse en cada lugar luego de conocer el real peso que tienen localmente.

Una vez identificados los factores de riesgo debe considerarse si estos son modificables o no y proceder con intervenciones basadas en la evidencia a eliminar o atenuar la probabilidad de daño materno perinatal. Para ello es muy importante tener en cuenta la capacidad resolutoria de las instituciones que realizan la atención prenatal y el parto y definir el nivel de atención requerido para garantizar las intervenciones que se precisan para lograr este objetivo.

No obstante, existe una subutilización de esta oferta de servicios por una sobrestimación de los factores de riesgo que pudiesen ser intervenidos en los niveles básicos de atención.

Esta situación genera remisiones innecesarias a niveles de mayor complejidad para la atención prenatal y el parto, afectando la oportunidad de atención que deberían tener en esos niveles las gestantes clasificadas como muy alto riesgo obstétrico y afectando además de manera importante los entornos familiares por los costos y los traumatismos que implica el desplazamiento a instituciones localizadas por fuera del entorno de residencia de la embarazada.

## **Criterios para clasificación del embarazo de bajo y alto riesgo obstétrico**

Para implementar las actividades de normatización del cuidado prenatal dirigido a las mujeres con embarazos de bajo riesgo de complicaciones, es necesario identificarlas.

Este objetivo se logra al constatar la presencia o la ausencia de factores de riesgo. La presencia en la embarazada de algunas de estas características la califican dentro del grupo de alto riesgo y la excluyen del cuidado prenatal de bajo riesgo.

Se requiere una correcta anamnesis de la historia clínica, el apoyo de paraclínicos y adecuado examen clínico de toda gestante para garantizar la identificación de factores de riesgo. Cuando se usa la historia clínica perinatal simplificada (HCPS) del Centro Latinoamericano de Perinatología de la Organización Panamericana de la Salud (CLAP-OPS), esta facilita la identificación de los factores de riesgo, los cuales están impresos en color amarillo.

Hay acuerdo en considerar a las gestantes de 15 a 35 años, como el grupo etario de menor riesgo perinatal. La mortalidad fetal, neonatal y los defectos congénitos suelen ser más frecuentes en la adolescencia temprana (menores de 15 años) como a partir de los 35 años.

La fuerte asociación existente entre malos resultados perinatales y bajo nivel socio-educacional obliga a considerar estas variables toda vez que se evalúa una gestante. Las malas condiciones socio-educacionales se asocian a un menor número de consultas prenatales, a familias más numerosas, a hacinamiento, a mayor porcentaje de embarazadas que realizan trabajo físico, al mantenimiento de la actividad laboral hasta

etapas más avanzadas del embarazo, a menor nivel de instrucción y a una mayor frecuencia de gestaciones en uniones inestables.

Los aspectos enunciados previamente se vinculan además a determinados grupos étnicos. Los pueblos indígenas y las poblaciones afrodescendientes constituyen más del 40 % de la población de la región. Hay etnias que presentan riesgos perinatales específicos, independientemente de su condición socioeconómico-cultural; se puede citar a manera de ejemplo la anemia falciforme en las poblaciones afrodescendientes. Además de su importancia demográfica y por condiciones clínicas particulares, estos grupos poblacionales viven en condiciones más desfavorables que otros grupos.

Se tratará investigar en los parientes cercanos (madre, padre, hijos, hermanos, pareja) de la gestante si existe algún antecedente que obligue a adoptar medidas especiales de diagnóstico o de tratamiento.

En ocasiones, es imprescindible evaluar el grado de daño que una enfermedad preexistente o la violencia pudo haber causado y como ello puede repercutir desfavorablemente sobre el embarazo actual.

Los datos relativos a los embarazos anteriores tienen valor para el pronóstico del actual embarazo. Hay una tendencia a que el riesgo se repita.

Se deben jerarquizar aquellos datos que por su relevancia puedan influir sobre los resultados del embarazo actual; por ejemplo, tres abortos espontáneos consecutivos obligan al prestador a valorar esta condición y desarrollar las actividades que se consideren apropiadas para evitar un nuevo aborto.

Las nulíparas requerirán una atención especial ya que además de no tener un canal de parto probado, presentan patologías que suelen ser más comunes en ellas (por ejemplo, pre-eclampsia).

Las grandes multíparas requerirán cuidados especiales en el momento del parto, durante el alumbramiento y en el puerperio, ya que la sobre-distensión de la fibra uterina se vincula con mayor riesgo de atonía uterina y hemorragia.

La finalización del embarazo anterior es un dato de jerarquía cuando indique un corto intervalo intergenésico. Un grupo técnico reunido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha recomendado un espaciamiento de por lo menos 24 meses luego del nacimiento de un hijo vivo o de 6 meses en caso de aborto y un futuro embarazo, con la intención de reducir resultados adversos maternos, perinatales y neonatales. Nuevos estudios han confirmado esa misma tendencia. Es importante tener en cuenta estos conceptos para asesorar a las mujeres acerca de cuál es el momento biológico más apropiado para un nuevo embarazo.

Debe darse importancia al antecedente de un recién nacido con peso menor a 2.500 gramos, ya que esto expone a la gestante a mayor probabilidad de repetir el nacimiento de otro hijo con bajo peso al nacer. Aquellas gestantes con antecedentes de macrosomía fetal corren mayor riesgo de presentar un nuevo embarazo con un feto macrosómico; esto debería generar actividades para descartar posibles alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La macrosomía fetal se puede acompañar de mayor intervencionismo obstétrico y por ende de mayor morbi-mortalidad perinatal.

El antecedente de embarazo múltiple obliga a descartar en forma exhaustiva un nuevo embarazo múltiple. Los embarazos múltiples exponen

a las mujeres y a sus hijos a serios riesgos. La mortalidad fetal es 10 veces mayor que para los embarazos únicos. El alto índice de prematuridad y bajo peso se asocian a una alta mortalidad neonatal. La anemia, la pre-eclampsia, la hiperémesis gravídica, la atonía uterina y la hemorragia postparto suelen verse más frecuentemente en los embarazos múltiples.

Es importante determinar si el embarazo no estaba planificado, ya que con frecuencia hay una asociación entre embarazos no planeados y embarazos no deseados.

Cuando los embarazos no son deseados, aumenta la probabilidad de que aparezcan complicaciones tales como:

- maniobras abortivas en ámbitos de riesgo;
- sintomatología física de rechazo (hiperemesis gravídica);
- repercusiones emocionales que influirán sobre la gestante y su hijo (depresión, menor cuidado personal, conductas de riesgo, menor cuidado de su hijo).

Relevar el uso de métodos contraceptivos y el fracaso del método usado especialmente en aquellas mujeres que no planificaron el embarazo constituye una información muy valiosa tanto desde el punto de vista poblacional (puesto que esto permite a los gestores establecer análisis sobre la accesibilidad a los métodos), como del punto de vista individual ya que se podrá determinar, en casos de fracaso de métodos, las estrategias para brindar la contracepción apropiada a esa mujer una vez que finalice el embarazo actual.

**Estilos de vida de riesgo:** existen estilos de vida que pueden ser riesgosos para la mujer y su futuro hijo. El embarazo suele ser un

momento especial en el que la mayoría de las mujeres están dispuestas a hacer «sacrificios» para garantizar la salud de su futuro hijo.

Por esta razón, muchos programas para el cese del tabaquismo, el alcohol y las drogas suelen tener más éxito durante este período. También, ocurre lo mismo con los aspectos vinculados a la violencia contra la mujer. Las mujeres que sufrieron violencia durante períodos prolongados y lo han aceptado, están dispuestas a buscar ayuda mientras están embarazadas.

Aun sabiendo que es difícil para los prestadores interrogar estos aspectos y que también es complejo para las mujeres admitir algunas de estas situaciones y que pueden variar a lo largo del embarazo, se recomienda interrogar estos aspectos. Esta búsqueda en diferentes instancias permitirá constatar si las intervenciones desarrolladas son exitosas o por el contrario si fracasan.

**Consumo de café y bebidas cola:** para las mujeres embarazadas con alto consumo diario de cafeína (más de 300 mg por día) se recomienda la reducción de la ingesta diaria de cafeína durante el embarazo para reducir el riesgo de pérdida del embarazo y de recién nacidos de bajo peso.

**Tabaquismo activo:** el tabaco es una de las drogas más frecuentemente consumidas. La OMS estima que en los países desarrollados el consumo de tabaco por parte de las mujeres se encuentra por encima del 20 %, mientras que en los países en vías de desarrollo las cifras de mujeres que fuman se ubican en torno al 9 % con amplias oscilaciones. Muchas de estas mujeres continúan fumando durante el embarazo.

El humo del cigarrillo contiene más de 2.500 productos químicos, muchos de ellos altamente nocivos y otros de efecto desconocido. Los efectos del tabaco no solo pueden dañar a la mujer, sino que su uso durante el embarazo puede provocar serios daños al feto y a los recién

nacidos. Está demostrado que su consumo en el embarazo en forma aislada o continua aumenta el riesgo reproductivo.

El consumo de cigarrillos durante el embarazo ha sido asociado con:

- Bajo peso al nacer
- Restricción en el crecimiento fetal
- Partos de pretérmino
- Muerte fetal
- Mayor ingreso a cuidados intensivos neonatales

Los hijos de mujeres fumadoras pesan al nacer, en promedio, entre 200 y 400 g menos que los hijos de mujeres no fumadoras. Esta diferencia de peso guarda relación con el número de cigarrillos diarios. Se calcula que cada cigarrillo/día, puede ser responsable de 10 gramos menos de peso al nacer. Las mujeres que continúan fumando durante el embarazo presentan un incremento del 17 % de recién nacido con BPN.

También se ha confirmado la asociación entre el hábito de fumar y la prematurez, en aquellas mujeres que dejan de fumar durante el embarazo la proporción de partos prematuros se reduce en un 15 %. El principal componente del BPN en el caso de las fumadoras es el RCI y secundariamente la prematurez.

Si la madre logra cesar el uso del tabaco en el primer trimestre del embarazo, casi no se notarían diferencias entre los hijos de madres fumadoras y no fumadoras. Incluso, si la gestante solo cesa de fumar en el tercer trimestre, es probable que mejore el crecimiento fetal.

Los cigarrillos se asocian con el doble de probabilidad de que las mujeres que fuman durante el embarazo desarrollen problemas vinculados a la placenta (placenta previa, desprendimiento prematuro de

placenta), si se las compara con mujeres no fumadoras. También se ha visto un aumento en el riesgo de rotura prematura de membranas en las mujeres que fuman durante el embarazo. Cuando estas complicaciones se producen antes de las 37 semanas se asocian con prematuridad (OMS).

El hábito de fumar, en particular en grupos de mujeres que además presenten otra condición de riesgo (mayores de 35 años, grandes multíparas, otras condiciones médicas graves, otras adicciones, etc.) ha sido asociado con mayor mortalidad perinatal. Esta asociación persiste clara en los países en vías de desarrollo en los cuales las prevalencias son altas y donde las fumadoras seguramente concentran una mayor proporción de otros factores de riesgo (socioculturales, económicos, de atención, etc.).

**Tabaquismo pasivo:** ser fumadora pasiva durante el embarazo también puede aumentar las probabilidades de una RCIU, con riesgo de BPN.

Los padres que continúen fumando una vez nacido el niño deberán hacerlo al aire libre. Los niños expuestos al humo del tabaco sufren más frecuentemente infecciones respiratorias bajas y otitis. Los niños que están expuestos en los primeros años de vida al humo de tabaco tienen más probabilidad de desarrollar asma.

Deberán establecerse programas de cesación de tabaquismo para aquellas gestantes que lo necesiten. Es probable obtener éxito si las mujeres ya han tenido otros intentos por dejar de fumar, tienen parejas que no fuman y/o tienen apoyo familiar para dejar el cigarrillo.

**Consumo de alcohol:** el consumo de alcohol durante el embarazo se ha asociado con defectos físicos y psíquicos al nacer que reciben el nombre de síndrome alcohólico fetal (SAF). No se han demostrado niveles de



seguridad para beber alcohol durante el embarazo y la lactancia, por lo cual no se recomienda el consumo de alcohol durante el embarazo.

El alcohol atraviesa la placenta y es metabolizado muy lentamente, por lo que los niveles en la sangre del feto suelen ser mucho más altos y permanecer por mucho más tiempo que en la madre. Este efecto puede ser teratogénico. El SAF es una de las causas más comunes de retardo mental y es totalmente prevenible. Además de los síntomas neurológicos, suelen ser pequeños para la edad gestacional y tener alteraciones morfológicas características (ojos y nariz pequeños, mejillas planas) y en ocasiones algunas variedades de cardiopatía congénita.

Las alteraciones morfológicas suelen vincularse con el alcohol están relacionados con el consumo en el tercer trimestre. Pero el efecto del alcohol sobre el cerebro fetal se produce durante todo el embarazo.

Además de los aspectos vinculados al SAF, el consumo de alcohol durante el embarazo ha sido asociado con mayor riesgo de aborto, muerte fetal y BPN.

Finalmente, el consumo de alcohol durante la lactancia puede disminuir la eyección láctea y provocar algunos trastornos neurológicos menores en el recién nacido.

En caso de que una mujer embarazada necesite ayuda para suspender el consumo de alcohol durante el embarazo y no se cuente con servicios institucionales, se la podrá vincular con organizaciones locales de Alcohólicos Anónimos, manteniendo el vínculo con los equipos obstétricos a fin de evitar que la mujer se sienta poco contenida. Recientemente, se ha demostrado que las mujeres en alto riesgo de exposición al alcohol durante el embarazo se benefician de sesiones con un consejero para reducir el consumo.

Los profesionales de salud deberán hacer énfasis en recordar a las mujeres gestantes, que apenas sepan o sospechen que están embarazadas, deben suspender el consumo de bebidas alcohólicas, ya que no se ha determinado cual es el nivel seguro.

**Drogas:** aquellas mujeres que deseen abandonar el consumo de drogas durante el embarazo deberán ser apoyadas en tal emprendimiento y referidas a organizaciones que se especialicen en atender a personas con drogodependencia.

El porcentaje de mujeres que usan drogas ilegales como la marihuana, la cocaína, el éxtasis, las anfetaminas o la heroína es difícil de determinar, pero se estima que es inferior al 3 % de los embarazos según datos comunicados por el CDC.

Estas y otras drogas ilegales pueden provocar diversos riesgos durante el embarazo. Algunas de ellas se asocian con recién nacidos pequeños para la edad gestacional o un amplio espectro de síntomas como defectos congénitos, problemas de conducta o aprendizaje. Pero como la mayoría de las gestantes que consumen drogas ilegales también consumen alcohol y tabaco, es difícil determinar cuáles son los problemas de salud específicamente provocados por las drogas ilícitas.

**Cocaína:** el consumo de cocaína durante el embarazo puede afectar a la madre y su feto de diversas maneras. Durante los primeros meses, puede aumentar el riesgo de aborto, más tardíamente, puede desencadenar un parto de pretérmino o generar una RCIU, con el riesgo de provocar un recién nacido PEG. Está establecido que los niños PEG tienen 20 veces más probabilidades de morir en el primer mes de vida que los niños con peso adecuado.

Los sobrevivientes, a su vez, corren mayor riesgo de presentar discapacidades incluyendo retardo mental y parálisis cerebral. Los niños expuestos durante su vida intrauterina a la cocaína suelen tener un perímetro cefálico más pequeño, lo que indirectamente refleja un menor desarrollo del cerebro. También se ha sostenido que los niños expuestos a la cocaína corren mayor riesgo de presentar defectos congénitos, especialmente defectos del tracto urinario y posiblemente cardiopatía congénita.

Se ha mencionado un posible aumento de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta en las gestantes que consumen cocaína.

Los recién nacidos que han estado expuestos a la cocaína muestran menor atención y reflejos que los recién nacidos no expuestos. Algunos recién nacidos podrían presentar excesivo llanto y temblores de forma similar al síndrome de abstinencia de los adultos, otros pueden presentar dificultades para dormir o por el contrario permanecer durmiendo por muchas horas. Se ha comunicado que los hijos de madres cocainómanas tienen mayor probabilidad de sufrir un síndrome de muerte súbita y mayor dificultad para alimentarse. Estos trastornos suelen ser transitorios y revierten en los primeros meses de vida.

**Marihuana:** algunos estudios sugieren que los hijos de madres que consumían marihuana durante el embarazo tienen mayor probabilidad de presentar una RCI y de nacer prematuros. Ambos aspectos favorecen la posibilidad que el niño al nacer tenga bajo peso. Algunos niños al nacer podrían presentar excesivo llanto y temblores de forma similar que el síndrome de abstinencia en los adultos. Hasta el momento, no se ha demostrado un riesgo elevado de problemas de aprendizaje o conducta en estos niños.

**Violencia:** ante situaciones de violencia será necesario conseguir el apoyo adecuado de especialistas en la temática para poder dar una respuesta efectiva a las mujeres que la sufren.

La OMS entiende por violencia «el uso deliberado de la fuerza física o el poder, ya sea en grado de amenaza o efectivo, contra uno mismo, otra persona o un grupo o comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones». La OPS considera a la violencia interpersonal como un problema de salud pública. Las mujeres, niños y ancianos suelen ser los grupos más vulnerables en términos de violencia.

La violencia de género corresponde a «todo acto de violencia basada en la pertenencia al sexo femenino que tenga o pueda tener como resultado daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para la mujer, así como la amenaza de tales actos, la coacción o la privación arbitraria de libertad, tanto si se produce en la vida pública como en la privada».

Se entiende por violencia doméstica a «toda acción u omisión, directa o indirecta, que por cualquier medio menoscabe o limite ilegítimamente el libre ejercicio o goce de los derechos humanos de una persona, causada por otra con la cual haya tenido una relación afectiva basada en la cohabitación y originada por parentesco, noviazgo, matrimonio o por unión de hecho». La frecuencia de violencia doméstica entre mujeres embarazadas en países en desarrollo varía de un 4 a un 29 %. Los efectos de la violencia pueden llegar hasta la muerte materna, pasando por toda una gama de lesiones físicas y/o psicológicas. Los hijos de madres que sufren violencia pueden sufrir bajo peso al nacer, parto de pretérmino, aborto y muertes fetales, entre otras.

Obtener esta información suele ser difícil a pesar de que el problema es bastante frecuente (10 a 50 % de las mujeres sufren alguna forma de

violencia), que se produce en todos los grupos sociales, independientemente de su nivel socioeconómico educacional. A veces la dificultad asienta en factores vinculados a la ignorancia, los prejuicios o las costumbres de los proveedores de los cuidados de salud, a las características de la consulta o a falta de competencias para abordar el tema. En otras ocasiones las dificultades provienen de las propias mujeres que pueden sentirse estigmatizadas o con temor si revelan estas situaciones.

**Violencia obstétrica:** dentro de todos los derechos humanos fundamentales de las mujeres, las embarazadas tienen derecho a recibir el mismo trato que otras personas, se les debe informar sobre todo procedimiento realizado durante el embarazo y durante el parto, no deben ser discriminadas por su condición y se les debe asegurar la salud física y mental.

Como consecuencia del gran número de mujeres que en el mundo reciben un trato indigno e irrespetuoso durante su embarazo y parto, en el año 2014 la OMS redacta una declaración para la «Prevención y erradicación de la falta de respeto y el maltrato durante la atención del parto en centros de salud».

**Bajo riesgo:**

A. Sin factores de riesgo. Z349.

B. Con factores de riesgo débiles o intervenirles por el equipo de nivel primario de atención. Z352.

Tendrán consulta con médico general y enfermera profesional hasta la semana 36. Control con el/la ginecobstetra al inicio del control prenatal y a las 36 semanas. Después podrán continuar con el médico general o especialista si este lo considera necesario.

### **Alto riesgo obstétrico Z358**

Con factores de riesgo o patología materna o fetal que debe ser manejada por el/la obstetra. Pueden tener patologías crónicas que se lograron controlar y algunos casos requerirán ser remitidos a niveles de atención de alta complejidad para continuar el control prenatal o la atención del parto.

## **Criterios para clasificación del embarazo de muy alto riesgo obstétrico**

Las gestantes que presenten una o más de las siguientes condiciones deberán ser clasificadas como embarazo de muy alto riesgo obstétrico y deberán ser atendidas en instituciones de alta complejidad que garanticen el manejo multidisciplinario y la participación del especialista en Obstetricia o en Medicina Materno Fetal. Dependiendo de la evolución de la paciente y el concepto del equipo multidisciplinario que está a cargo del manejo podría continuar el control prenatal en un nivel de atención de menor complejidad.

Criterios:

- Antecedente de cardiomiopatía periparto
- Cardiopatías, neuropatías, nefropatías, endocrinopatías, hemopatías
- Hipertensión arterial crónica no controlada
- Diabetes pregestacional no controlada
- Epilepsia no controlada

- Enfermedades autoinmunes activas o con compromiso de órgano blanco
- Antecedente de cáncer diagnosticado en el embarazo
- Antecedente de aborto séptico moderado o severo
- Antecedente de aborto recurrente: con dos abortos previos espontáneos, óbitos fetales
- Antecedente de complicaciones consecutivas a mola
- Antecedente de incompetencia y cerclaje cervicales
- Antecedente de disgenesia gonadal
- Antecedente de ambigüedad sexual
- Embarazo gemelar con muerte de un feto
- Embarazo con feto acárdico: cualquier feto con cardiopatía, gastrosquisis, onfalocele, malformación congénita
- Gestantes con feto con hernia diafragmática
- Gestante con Infecciones por HIV en SIDA, herpes sistémico, varicela complicada, varicela zoster
- Gestante con malaria complicada activa, tuberculosis, leptospirosis activa, dengue hemorrágico
- Presencia de síncope previa al embarazo y recurrente
- Gestante con hemorragia por placenta previa
- Gestantes con crisis hipertensiva
- Gestante con preeclampsia
- Gestantes con reemplazo valvular o valvulopatía con compromiso hemodinámico
- Gestantes con asma de difícil manejo
- Gestantes con patología psiquiátrica de difícil manejo o síndrome cerebral orgánico

- Pacientes gestantes con trombosis venosa profunda (TPV) o trombo embolismo pulmonar (TEP) en esquema de anticoagulación
- Gestantes con diabetes gestacional en tratamiento con insulina
- Gestante con hipotiroidismo clínico, hipertiroidea o con tormenta tiroidea
- Gestantes con anemia severa Hb 7 g o menos
- Anemias hemolíticas
- Gestantes con trombofilia
- Gestantes con hemoglobinopatías
- Gestantes con enfermedad reumatológica
- Gestantes con ictericia en embarazo en estudio
- Gestantes con colestasis del embarazo
- Gestantes con pancreatitis
- Paciente con *by pass* gástrico o derivación bilio-pancreática
- Antecedente de hígado agudo graso del embarazo
- Antecedente de embolismo de líquido amniótico
- Embarazo triple
- Síndrome de transfusión feto fetal
- Gestantes con arritmias complejas que requiere electrocardiograma fisiológico
- Gestantes con falla renal crónica o en programa de trasplante
- Gestantes con enfermedades hematológicas: leucemias, purpuras/vasculitis
- Gestantes trasplantadas de órganos vitales
- Acretismo placentario o alta sospecha de placenta ácreta
- Enfermedades infecciosas: toxoplasmosis con compromiso fetal, hepatitis B, sífilis con alergia a penicilina
- Anemia Hb < 9 g/dl que no responde a la terapia



- Antecedente materno y/o fetal de preeclampsia asociada a Síndrome HELLP-RCIU y/o sospecha de trombofilia no estudiada
- Antecedente de morbilidad materna extrema con daño de órgano blanco
- Antecedente de paro cardiorrespiratorio de cualquier etiología
- Antecedente de eventos trombóticos
- Antecedente de trauma severo durante el embarazo con secuelas que interfieran con el curso de este
- Antecedente de sepsis en este embarazo

### Muy alto riesgo obstétrico Z359

Gestantes con enfermedades crónicas graves que complican el embarazo y requieren manejo interdisciplinario con otras especialidades y subespecialidades médicas en nivel de atención de alta complejidad.

## Bibliografía

- CDC 2002. Alcohol use among women of childbearing age—United States, 1991-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002;51(13):273-276.
- CHAMBERLAIN C, O'MARA-EVES A, PORTER J, COLEMAN T, PERLEN SM, THOMAS J, MCKENZIE JE. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD001055. <DOI:10.1002/14651858.CD001055.pub5>
- CLAP-OPS-OMS. Cuidados Prenatales, Vigilancia durante la Gestación, Evaluación del Riesgo Concepcional y Conductas.
- Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy, 2013.

UNPFA. Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo. El Cairo, 5 a 13 de septiembre de 1994.

MIGNINI LE, CARROLI G, BETRAN AP, FESCINA R, CUESTA C, CAMPODÓNICO L, DE MUCIO B, KHAN KS. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG*. 2016;123:730–737.

MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. Resolución 3289, agosto 2 de 2018; pp. 335-349.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; U.S. Department of Health and Human Services. Heroin. July 2017.  
<[www.drugabuse.gov/publications/drug-facts/heroin](http://www.drugabuse.gov/publications/drug-facts/heroin)>

POPOVA S, LANGE S, PROBST C, GMEL G, REHM J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e290–99.

Report of a WHO Technical Consultation on Birth Spacing. Geneva, Switzerland, 13-15 June, 2005.

SECRETARÍA DE SALUD MUNICIPIO DE SANTIAGO DE CALI. Modelo de atención integral a la mujer en edad fértil del Municipio de Santiago de Cali. Octubre 2014.

WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy, 2013.

WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization, 2016.

WHO. The prevention and elimination of disrespect and abuse during facility-based childbirth, 2014.



# Evaluación de los procedimientos diagnósticos

## Aspectos metodológicos

**RICARDO H. FESCINA**

ESPECIALISTA EN SALUD PÚBLICA

EX SECRETARIO ACADÉMICO DE FLASOG

### Resumen

Se observó que el informe de un estudio radiológico enviado a diferentes expertos no coincidía en sus apreciaciones y así nació la necesidad de evaluar la capacidad que tiene la prueba de diagnosticar los verdaderos enfermos y los verdaderos sanos, descartando los enfermos y los sanos falsos.

### Palabras clave

Especificidad; sensibilidad; valores predictivo positivo y negativo.

## Introducción

El gran desarrollo tecnológico de los últimos decenios involucró a las ciencias médicas y a la perinatología en particular. Se han incorporado, con frecuencia, a la práctica clínica nuevos procedimientos diagnósticos, sin que se abandonaran los usados anteriormente. La simultaneidad de exámenes, a veces molestos y riesgosos para la misma finalidad, habitualmente arroja resultados confusos, cuando no contradictorios, a la vez que se multiplican los costos asistenciales.

Considerando la natural tendencia humana a creer más en los procedimientos que en los criterios, puede ser beneficioso recordar la metodología que debe seguirse en la evaluación de cualquier procedimiento diagnóstico.

Diagnosticar significa *corroborar la existencia de un estado mórbido particular*. En la práctica clínica se llega al diagnóstico recorriendo dos etapas diferenciadas. En la primera se establece una presunción, sospecha o hipótesis de existencia de la enfermedad, a la que se arriba en base a la jerarquización de síntomas y signos clínicos y a su asociación lógica con patologías conocidas. La segunda etapa, se dirige a verificar si esa presunción, sospecha o hipótesis, corresponde a la verdad. Con tal fin, se procede a discriminar mediante:

- pruebas y exámenes, que si son *positivos* indican confirmación de la enfermedad;
- pruebas y exámenes que si son *negativos* descartan la presencia de enfermedades de sintomatología parecida.

Por usos y costumbres, existe consenso en asociar el resultado positivo de un examen con la presencia de enfermedad y el resultado negativo con ausencia.

Los datos del examen clínico deben constituir el pre-requisito básico en la orientación de cuáles pruebas o procedimientos corresponde indicar y en la interpretación de resultados. De esta manera, la información adicional da mayor seguridad y acrecienta el conocimiento clínico, pero no lo sustituye.

## Desarrollo de un procedimiento diagnóstico

En 1947, Yerushalmi, se sorprendió de los muy variados y antagónicos diagnósticos a que arribaban radiólogos muy experimentados al examinar las mismas radiografías de tórax y advirtió que no existía medida de la veracidad o error de los exámenes.

		Patología confirmada		Sentido del análisis
		SI	NO	
Resultado del procedimiento diagnóstico	+	a verdaderos positivos	b falsos positivos	↓
	-	c falsos negativos	d verdaderos negativos	

a) Casos con diagnóstico Positivo en Presencia de Enfermedad (Verdaderos Positivos)  
 b) Casos con diagnóstico Positivo en Ausencia de Enfermedad (Falsos Positivos)  
 c) Casos con diagnóstico Negativo en Presencia de Enfermedad (Falsos Negativos)  
 d) Casos con diagnóstico Negativo en Ausencia de Enfermedad (Verdaderos Negativos)

FIGURA 1. TABLA DE DOBLE ENTRADA. ANÁLISIS EN SENTIDO VERTICAL

Con esta idea, registró los diagnósticos y siguió los casos hasta confirmar la presencia o ausencia de la enfermedad por la anatomía

patológica obtenida en intervenciones quirúrgicas o en autopsias. Mediante esta metodología, definió los lineamientos para la evaluación del grado de certeza de los procedimientos o pruebas diagnósticas. Al realizar pruebas o exámenes, surgen de inmediato dos preguntas:

- si la enfermedad está *presente*, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?, y
- si la enfermedad está *ausente*, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea negativo?

La contestación al primer interrogante determina la *sensibilidad* y al segundo, la *especificidad*.

**Sensibilidad** es la capacidad del procedimiento de efectuar diagnósticos correctos de enfermedad cuando ésta está presente (verdaderos positivos o enfermos).

**Especificidad** es la capacidad del procedimiento de efectuar diagnósticos correctos de ausencia de una enfermedad cuando ésta no está presente (verdaderos negativos o sin esa patología).

Como estos datos son cualitativos, ya que indican presencia o ausencia confirmada de la enfermedad y resultado positivo o negativo de un procedimiento diagnóstico, se usan las tablas de doble entrada (matriz de decisión) para su presentación numérica (**FIGURA 1**).

La sensibilidad se mide por la *proporción de individuos en que el procedimiento resultó positivo, en relación al total de los que tienen la enfermedad*. Es el análisis de la primera columna de la **FIGURA 1** (sentido vertical).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Total de Enfermos}} \times 100 = \frac{a}{a+c} \times 100$$

La especificidad se mide por la proporción de individuos con diagnóstico negativo y sin la patología, en relación al total de los que no tienen esa enfermedad (análisis de la segunda columna de la FIGURA 1).

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Total sin patología}} \times 100 = \frac{d}{b+d} \times 100$$

La sensibilidad considera los aciertos positivos, en tanto que la especificidad considera los aciertos negativos.

Como medida de resumen para evaluar la eficacia de las pruebas se puede usar el índice de Youden. Este no es afectado por la prevalencia de la enfermedad en la muestra estudiada, ya que en su cálculo interviene la sensibilidad y especificidad. Tiene el inconveniente de que al combinar el resultado en un valor único, se deja de conocer si el test es bueno en sensibilidad o especificidad. Se debe tener en cuenta que el valor de la sensibilidad y especificidad considerado para el cálculo, no se expresa en porcentaje sino en frecuencia relativa (ejemplo: 80 % = 0,8).

$$Y = (S + E) - 1$$

El valor oscila entre 0 y 1, siendo una prueba sin error de clasificación.

La misma matriz de decisión permite evaluar los errores en uno y otro sentido. Así, desde el punto de vista de la prueba, son llamados *falsos negativos* cuando el procedimiento resulta negativo pero la enfermedad está presente. Este tipo de error se mide mediante la relación de falsos negativos.

$$\text{Relación de Falsos Negativos} = \frac{\text{Falsos Negativos}}{\text{Total de Enfermos}} \times 100 = \frac{c}{a+c} \times 100$$

Dicho de otra manera, esta relación constituye el complemento de la sensibilidad para llegar a 100 %. Por ello, se puede calcular:

$$100 - \text{Sensibilidad} = \text{Relación de Falsos Negativos}$$

Se llaman *falsos positivos* cuando el procedimiento resulta positivo pero la enfermedad está ausente.

Este tipo de error del procedimiento se mide mediante la relación de falsos positivos b.

$$\text{Relación de Falsos Positivos} = \frac{\text{Falsos Positivos}}{\text{Total Sin Patología}} \times 100 = \frac{c}{b+d} \times 100$$

Representa el complemento a 100 % de la especificidad, por lo que se puede calcular:

$$100 - \text{Especificidad} = \text{Relación de Falsos Positivos}$$

Cuanto más próximo a 100 % sea la sensibilidad y a 100 % la especificidad, mayor es la capacidad de la prueba para discriminar los que tienen de los que no tienen la enfermedad. Con excepción de ejemplos



muy forzados (diagnóstico de muerte por registro prolongado del EEG), siempre debe considerarse la existencia de errores en ambos sentidos.

La **FIGURA 2** ilustra lo esperable de una prueba ideal, lo que ocurriría si las distribuciones con y sin patología no superponen sus valores, hecho que no ocurre en la gran mayoría de las pruebas (**FIGURA 3**).

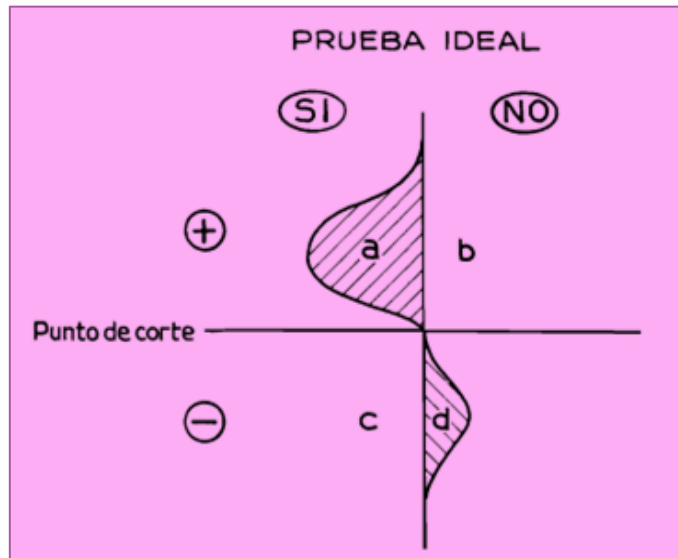


FIGURA 2. PRUEBA IDEAL. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD 100 %, SÓLO CASOS CORRECTOS DE PATOLOGÍA PRESENTE Y AUSENTE

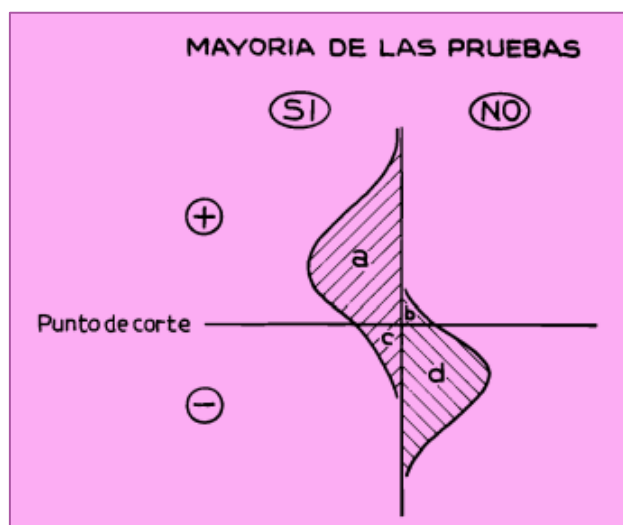


FIGURA 3. MAYORÍA DE LAS PRUEBAS. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD MENOR DE 100 %. HAY ERRORES DIAGNÓSTICOS, FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

Por ejemplo, si interesa determinar el umbral o nivel de glicemia posprandial que discrimine a las gestantes en diabéticas o no, es posible calcular la sensibilidad y especificidad para distintos valores de corte, de acuerdo a la conveniencia del investigador (FIGURA 4).

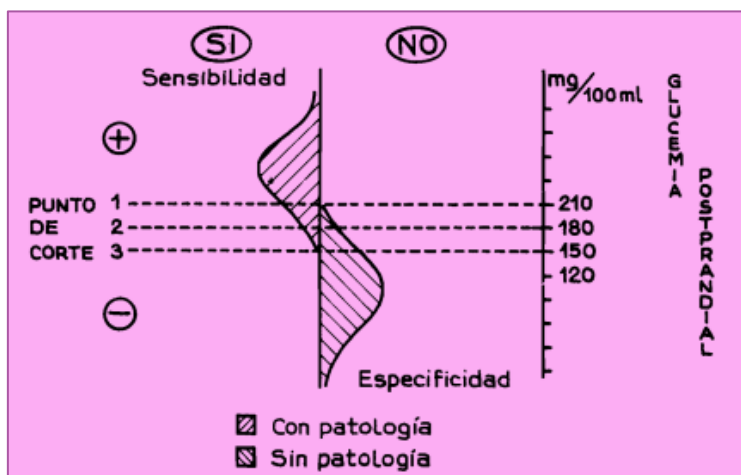


FIGURA 4. ELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE. ES UNA REGLA QUE, A MEDIDA QUE SE QUIERE AUMENTAR LA SENSIBILIDAD, SE PIERDE EN ESPECIFICIDAD Y VICEVERSA, POR LO QUE AMBOS VALORES DEBEN EXAMINARSE EN CONJUNTO

Así, seleccionando el nivel 1, la especificidad es próxima a 100 % (se separa bien a las no diabéticas) pero la sensibilidad es baja, ya que escapan al diagnóstico cierta proporción de enfermos (hay falsos negativos).

Eligiendo el nivel 3, la sensibilidad es próxima a 100 %, se captan prácticamente todos los enfermos, pero se discriminan mal los no diabéticos (especificidad baja).

En esta etapa el investigador que conoce quiénes tienen la enfermedad, determina a su conveniencia la sensibilidad y especificidad, seleccionando el nivel o valor de corte.

La sensibilidad y especificidad no varían con la prevalencia de la enfermedad, pero sí con el valor de corte o umbral.

Para el desarrollo de un procedimiento diagnóstico, es imprescindible contar con la confirmación final, fuera de toda duda, de la existencia o no de la patología y se requiere del cálculo de la sensibilidad y especificidad. La investigación original está dirigida primordialmente a emplear el procedimiento en individuos en que se puede conocer finalmente el diagnóstico correcto.

En la práctica, estos procedimientos se usan de manera muy distinta de cómo se desarrollan. El médico los utiliza en pacientes con diagnósticos no conocidos y el propósito de la indicación es aproximarse a la verdadera condición del paciente. Se trabaja en condiciones de incertidumbre y las pruebas se utilizan para predecir la presencia o ausencia de enfermedad, por lo que existe siempre un margen de error. Para afirmar si existe o no enfermedad, empleando un procedimiento diagnóstico, hay que considerar:

		Patología confirmada	
		SI	NO
Resultado del procedimiento diagnóstico	+	a	b
	-	c	d

→ Sentido del análisis

FIGURA 5. TABLA DE DOBLE ENTRADA. ANÁLISIS EN SENTIDO HORIZONTAL

- Si el procedimiento resulta positivo, ¿cuál es la probabilidad de que la enfermedad esté verdaderamente presente (de que se confirme la enfermedad)?
- Si resulta negativo, ¿cuál es la probabilidad de que la enfermedad esté verdaderamente ausente (de que se descarte la enfermedad)?

La misma matriz de decisión ya elaborada permite la contestación de ambas preguntas pero, en este caso, el análisis se realiza por filas (sentido horizontal) (FIGURA 5).

### Valor predictivo de la prueba positiva (VPPP)

Es la probabilidad de que la enfermedad esté presente cuando el resultado del procedimiento es positivo (análisis de la primera fila, sentido horizontal). Se expresa como el porcentaje de verdaderos enfermos de todos los que tuvieron pruebas positivas.

$$\text{V.P.P.} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Total de las Pruebas Positivas}} \times 100 = \frac{a}{a+b} \times 100$$

### Valor predictivo de la prueba negativa (VPPN)

Es la probabilidad de que la enfermedad no esté presente cuando el resultado del procedimiento es negativo (análisis de la segunda fila). Se expresa como el porcentaje de los sin patología de todos los que tuvieron pruebas negativas.

$$\text{V.P.N.} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Total de las Pruebas Negativas}} \times 100 = \frac{a}{c+d} \times 100$$

Se observa que hay casos en que la prueba indica como enfermos y que no lo son (falsos positivos de la predicción) y casos en que la prueba es negativa, pero la enfermedad está verdaderamente presente (falsos negativos de la predicción). Ambos tipos de errores se miden en las relaciones:

### **Falsos positivos de la prueba positiva (FPPP)**

Son los individuos sin la enfermedad que el procedimiento clasifica como enfermos (b) (análisis de la primera línea horizontal), en relación con el total de pruebas positivas.

$$\text{F.P.P.} = \frac{\text{Falsos Positivos}}{\text{Total de las Pruebas Positivas}} \times 100 = \frac{d}{c+d} \times 100$$

Es el complemento a 100 % del valor predictivo de la prueba positiva (VPPP).

### **Falsos negativos de la prueba negativa (FNPN)**

Son los individuos enfermos que el procedimiento clasificó sin la enfermedad (e) (análisis de la segunda línea horizontal) en relación al total de pruebas negativas.

$$\text{F.N.P.N.} = \frac{\text{Falsos Negativos}}{\text{Total de las Pruebas Negativas}} \times 100 = \frac{c}{c+d} \times 100$$

Es el complemento a 100 % del valor predictivo de la prueba negativa (VPPN).

También se emplea la exactitud que es un índice que considera, en forma conjunta, las predicciones correctas del procedimiento, positivas y negativas.

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Verdad positivos} + \text{Verdad negativos}}{\text{total indiv. con y sin la enfermedad}} \times 100 = \frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100$$

Este índice permite comparar diferentes procedimientos entre sí, pero tiene la desventaja de adjudicar igual valor a los falsos positivos y negativos, errores que pueden tener muy diferente repercusión en la clínica.

Es importante destacar el valor predictivo de una prueba y la exactitud, que se modifican sustancialmente al variar la *prevalencia*(\*).

Con alta prevalencia cabe esperar alta predicción (ejemplo: epidemia); con baja prevalencia disminuye la predicción, aunque se mantenga la misma sensibilidad y especificidad.

El ejemplo siguiente (**FIGURA 6**) muestra cómo la prevalencia hace variar el resultado predictivo de una prueba sin que se modifiquen la sensibilidad ni la especificidad.

Se observa que al disminuir la prevalencia, el VPPP disminuye en tanto que el VPPN aumenta. Se deduce claramente por qué no debe hacerse la

comparación directa de los valores predictivos de procedimientos, desarrollados en grupos de prevalencia diferente. El teorema de Bayes, de la probabilidad condicionada, permite ajustar el valor predictivo a una prevalencia dada de la enfermedad.

$$V.P.P.P. = \frac{\text{Prevalencia de la enfermedad} \times \text{Sensibilidad}}{\text{Preval.} \times \text{Sensib.} + (1 - \text{prevalencia}) \times (1 - \text{especificidad})}$$

\* Prevalencia: Corresponde al número de enfermos en relación al total de casos considerados

	SI	NO	
+	40	2	42
-	10	23	33
	50	25	75

Prevalencia  $\frac{50}{75} \times 100 = 67\%$

Sensibilidad = $\frac{40}{50} \times 100 = 80\%$
Especificidad = $\frac{23}{25} \times 100 = 92\%$

V.P.P.R. =  $\frac{40}{42} \times 100 = 95\%$   
V.P.P.N. =  $\frac{23}{33} \times 100 = 70\%$

	SI	NO	
+	40	20	60
-	10	230	240
	50	250	300

Prevalencia  $\frac{50}{300} \times 100 = 17\%$

Sensibilidad = $\frac{40}{50} \times 100 = 80\%$
Especificidad = $\frac{230}{250} \times 100 = 92\%$

V.P.P.R. =  $\frac{40}{60} \times 100 = 67\%$   
V.P.P.N. =  $\frac{230}{240} \times 100 = 96\%$

FIGURA 6. CAMBIO DE LOS VALORES PREDICTIVOS CON LA MODIFICACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL EVENTO CONSIDERADO

## Medida del acuerdo entre el procedimiento diagnóstico y la presencia o ausencia de patología

Es factible diagnosticar correctamente una patología sólo por azar y erróneamente imputarle el éxito a un procedimiento diagnóstico utilizado. Para determinar si el grado de acuerdo entre el resultado obtenido por un procedimiento diagnóstico y la verdad (presencia o ausencia de patología) excede lo que se esperaría por azar, Cohen describió un índice que lo

llamó Kappa. Este índice es la razón entre la exactitud observada que sobrepasa a la esperada por azar, sobre la exactitud máxima alcanzable que sobrepasa a la esperada por azar.

$$\text{Índice Kappa} = \frac{\text{exactitud observada} - \text{exactitud esperada}}{1 - \text{exactitud esperada}}$$

La forma de calcular la exactitud observada fue explicada más arriba. Para calcular la esperada se procede igual, pero con los valores esperados por el azar en las casillas de los verdaderos positivos (a) y negativos (d) (FIGURA 7). Para los verdaderos positivos, esto se logra multiplicando el total de la primera fila (a + b) con el total de la primera columna (a + e) y se lo divide por el número total de casos (N): N.

$$\frac{(a+b)(a+c)}{N}$$

Para los verdaderos negativos (d) se multiplica el total de la segunda fila (e + d) con el total de la segunda columna (b + d) y se divide por el número total de casos (N):

$$\frac{(c+d)(b+d)}{N}$$

Luego de obtener los valores esperados en las casillas a y d, se calcula la exactitud esperada por azar:



$$\frac{(a \text{ esperada} + d \text{ esperada})}{N}$$

	SI	NO	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d = N

FIGURA 7. NOTACIÓN USADA PARA LAS FRECUENCIAS ABSOLUTAS EN LA TABLA DE DOBLE ENTRADA

El valor máximo del índice es 1. Cuando los valores oscilan entre 0.75 y 1, se denomina *acuerdo excelente*; si el resultado está entre 0.4 y 0.74, reflejan de *regular a buen acuerdo*; los valores menores de 0.4 sugieren que la concordancia es debida exclusivamente al azar.

Igual que los valores predictivos, este índice es influenciado por la prevalencia del fenómeno.

El valor así obtenido es puntual e importa conocer su intervalo de confianza a 95 % para darle más peso al resultado hallado. Para ello, se calcula el error estándar del índice de Kappa y luego se lo multiplica por 1.96 (valor de Z para probabilidad de 0,025); este resultado se suma y resta al índice de Kappa previamente obtenido.

$$S.e.K = \frac{1}{(1-p_e)\sqrt{n}} \sqrt{p_e + p_e^2 - \sum_{i=1}^K p_i \cdot p_i \cdot (p_i + p_i)}$$

En casos de tablas de 2 x 2 esta fórmula se puede expresar de la siguiente manera:

$$S.e.K = \frac{1}{(1-\rho e) \sqrt{n}} \sqrt{\rho e + \rho e^2 - \rho_1 \cdot p_1 (\rho_1 + p_1) + \rho_2 \cdot p_2 (\rho_2 + p_2)}$$

Se debe tener presente que en este caso lo que entra en las celdas a, b, e y d es la proporción de los sujetos (FIGURA 8) y no el número absoluto como en los ejemplos anteriores. Es decir:

$$P_{11} = \frac{a}{N}; P_{12} = \frac{b}{N}, \text{ y así sucesivamente.}$$

## Prueba del procedimiento diagnóstico

Ya desarrollado el procedimiento diagnóstico en su parte teórica, deberá probarse con sentido prospectivo. Es importante que se consideren grupos de diferente prevalencia de la enfermedad y que se verifique si los resultados son replicables por otros grupos de investigación en diferentes lugares (FIGURA 9). De esta manera, se podrán conocer alcances y limitaciones y estudiar la confiabilidad y precisión en distintas circunstancias (complejidad asistencial, calidad del personal técnico, distintos aparatos, asociación con otras patologías, etc.).

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<b>+</b>	P <sub>11</sub>	P <sub>12</sub>	p <sub>1</sub>
<b>-</b>	P <sub>21</sub>	P <sub>22</sub>	p <sub>2</sub>
	p.1	p.2	1

FIGURA 8. NOTACIÓN USADA PARA LAS PROBABILIDADES EN LA TABLA DE DOBLE ENTRADA

Etapas de desarrollo de procedimientos diagnósticos			
Etapa	Desarrollo	Evaluación	Observaciones
1ª	Mejoramiento técnico en las medidas	Exactitud y replicabilidad de las medidas	Variación intra e interobservaciones
2ª	Definición de prueba anormal	Eficacia: sensibil. especif. V.P.P. + y -	Asociación de prueba + con malos resultados
3ª	Intervención clínica	cambio de los resultados	No asociación de prueba + con malos resultados
4ª	Difusión	Efectividad: el cambio es mejor que lo que había	Costo personal Aspectos éticos

FIGURA 9. ETAPAS QUE DEBE SEGUIR UN NUEVO PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO ANTES DE SU MASIFICACIÓN

Es conveniente que el procedimiento sea también replicado por el mismo grupo que lo desarrolló y que exista intercambio de información entre los equipos de investigación. No resulta conveniente la difusión y el uso extensivo sin haber cumplido satisfactoriamente esta fase de la evaluación.

## Utilización del procedimiento diagnóstico

Mediante la aplicación de un procedimiento diagnóstico nuevo, se pretende mejorar los resultados en mortalidad y morbilidad atribuibles a la enfermedad (FIGURA 9). El principal requerimiento que se solicita es la capacidad para cambiar los resultados finales: un diagnóstico correcto y oportuno lleva más fácilmente a una intervención exitosa. Para evaluar la

eficacia del uso del procedimiento, se considerarán factores diferentes a las etapas anteriores: características de infraestructura, disponibilidad de equipos y personal que permitan su factibilidad; el costo financiero y humano (agresividad, dolor, etc.) y los aspectos éticos en la distribución de sus beneficios (para todos, para quienes puedan financiarlo, para quienes lo necesiten, etc.).

En esta etapa de evaluación del uso del procedimiento, se tendrían que contestar las siguientes preguntas:

- El procedimiento desarrollado, ¿es mejor que los anteriores?
- ¿Es más fácil, más rápido, más sencillo, etc.?
- ¿Mejora el manejo y el tratamiento de los pacientes?
- ¿Es el tratamiento más oportuno, más específico, menos doloroso, etc.?
- ¿Permite una recuperación más rápida?
- ¿Con menos días de enfermedad, menos costo, etc.?
- ¿Contribuye a mejorar la salud de la población?

## Propósitos de los procedimientos diagnósticos

Estas pruebas se emplean especialmente con dos motivos: a) detectar la enfermedad; b) confirmarla.

### Prueba para detección de la enfermedad (tamizaje)

Se trata de emplear el procedimiento diagnóstico en la población aparentemente sana, que no presenta síntomas ni signos clínicos evidentes de enfermedad, para despistar casos en estadios iniciales. Son ejemplos conocidos la investigación de glucemia en ayunas para detectar

la diabetes clínica, el examen de Papanicolau para detectar cáncer genital. Para estos rastreos (*screening*), se requieren pruebas que tengan alta sensibilidad (que capten el mayor número posible de enfermos) y que sean fáciles de realizar, rápidas, no invasivas y de bajo costo. Se acepta cierto número de errores o de falsos positivos de la prueba. Por ello, los procedimientos de *screening* cuando son positivos, requieren siempre de otras pruebas para confirmar la enfermedad. Los casos con resultado positivo no deben considerarse directamente como enfermos, sino como individuos con más probabilidad de tener la enfermedad. Debe existir mesura al solicitar las pruebas confirmatorias que irán de lo más simple a lo más complejo (FIGURA 10).

### **Pruebas para confirmar la enfermedad**

Se emplean en situaciones donde existe fuerte sospecha clínica de presencia de la enfermedad. Su propósito será verificarla. Son procedimientos habitualmente más molestos o agresivos, como por ejemplo la broncoscopía o la biopsia de cérvix uterino, en caso de que se sospeche neoplasia. Estas pruebas deberán tener muy alta especificidad, de tal manera que no existan casi falsos positivos de las pruebas, por lo que se requiere alto valor predictivo positivo. En general, resultan procedimientos costosos, manejados por especialistas, se usan cuando existe cierta presunción diagnóstica y se pretende una mayor confirmación para realizar procedimientos quirúrgicos de riesgo o tratamientos agresivos (FIGURA 10).

	<u>TAMIZAJE (Screening)</u>	<u>CONFIRMACION (Diagnósticas)</u>
<b>OBJETIVOS</b>	Separar grupos de alto riesgo	Separar normales de anormales.
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	Sencilla	Más compleja.
	Sin peligros	Más efectos secundarios.
	Aceptable por el usuario.	Aceptable para los de riesgo elevado.
	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad.
	Baja especificidad	Gran especificidad.
	No invasiva	Invasiva.
	Barata	Cara.
	Iniciativa del equipo de salud.	Iniciativa del individuo enfermo.

FIGURA 10. OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS DISTINTAS PRUEBAS

## Combinación de pruebas

En la práctica, habitualmente, se usa más de un procedimiento, aunque esto dependa de cada situación particular y de la disponibilidad de pruebas. En general, el proceso diagnóstico se realiza por etapas y, según los resultados obtenidos con unos procedimientos, se indicarán otros y aplicándolos en forma sucesiva, lo que se llama «serie» o «tandem» de pruebas, en tanto no se arribe a un diagnóstico.

Es infrecuente que una sola prueba diagnóstica cumpla satisfactoriamente el propósito de detección y confirmación.

Se emplean pruebas de alta sensibilidad para hallar a los probables enfermos y los casos con resultado positivo son seguidos con pruebas de alta especificidad para confirmar la existencia de enfermedad, obviando los falsos positivos. Los buenos resultados dependen de una correcta y oportuna secuencia de las pruebas.

En términos generales, cuando se aplican las pruebas diagnósticas de detección en serie, se gana en especificidad y cuando se usan en paralelo (todas a todos los casos), se gana en sensibilidad.

Como en la actualidad proliferan las pruebas paraclínicas, es aconsejable que, para la aplicación rutinaria de un procedimiento, se analicen sus características de especificidad, sensibilidad, valor predictivo, etc. Es de importancia conocer los trabajos originales y las características de las poblaciones estudiadas. Conviene establecer cierta normalización para la aplicación lógica de una «batería de pruebas» de acuerdo a las situaciones planteadas, bien sea detectar la patología en pacientes que aparentemente no la tienen, confirmarla o excluirla cuando existen sospechas de que esté presente. En estos casos, hay que seleccionar los procedimientos menos agresivos para el paciente y que, a la vez, aporten mayor seguridad en la información. Estas selecciones no deben ser decisiones personales, sino que estarán previstas y normatizadas por el equipo de salud, lo que contribuye a su evaluación. Se debe evitar la proliferación de pruebas para un mismo propósito y que se difundan sin haber completado su evaluación.

Para una mejor interpretación del uso de esta metodología, se presenta el siguiente ejercicio. Trate de resolverlo y de interpretar los resultados.

Se estudiaron 163 embarazadas con amenorrea confiable y feto único a las que se midió semanalmente la altura uterina. El diagnóstico de hipocrecimiento se efectuaba cuando la evolución de la altura uterina mostraba un perfil de retardo (disminución de la velocidad de crecimiento con uno o más valores por debajo del percentil elegido). Los recién nacidos se clasificaron por la curva de peso neonatal según edad gestacional construida en el CLAP. Se obtuvo la calificación de pequeño cuando el neonato, al nacer, presentaba un peso menor que el valor del percentil 10 correspondiente a la edad.

De los 163 nacidos, 42 tuvieron diagnóstico confirmado de pequeño para la edad gestacional (PEG) y 121 de peso adecuado para la edad.

Si se elegía como nivel discriminante del método (altura uterina), el percentil 10 se diagnosticaban antenatalmente, solamente 22 retardos. De los 121 pesos adecuados se diagnosticaron como tal 111.

Con estos datos, construya la matriz de decisión y calcule la sensibilidad, especificidad, prevalencia, valor predictivo de la prueba positiva y valor predictivo de la prueba negativa (CUADRO 1).

Altura uterina	SI	NO	
Menor que P <sub>10</sub>			
Igual o mayor que P <sub>10</sub>			
Sensibilidad = Especificidad =		Prevalencia = V.P.P. Positiva = V.P.P. Negativa =	

CUADRO 1. DIAGNÓSTICO ANTENATAL DE PEG

Altura uterina	SI	NO	
Menor que P <sub>25</sub>			
Igual o mayor que P <sub>25</sub>			
Sensibilidad = Especificidad =		Prevalencia = V.P.P. Positiva = V.P.P. Negativa =	

CUADRO 2. DIAGNÓSTICO ANTENATAL DE PEG

Si el nivel de discriminación del método (altura uterina) es el P25 se diagnosticarán 29 pequeños. De los 121 nacidos de peso adecuado se diagnostican 94.

Realice los mismos cálculos que efectuó cuando usó el P10.

Compare, interprete y tome una decisión acerca de cuál de ambos percentiles de altura uterina (P10 o P25) es el que conviene elegir.



## Resultados del ejercicio

Utilizando el P10 de la altura uterina para la edad gestacional se podrá diagnosticar 1 de cada 2 RCI (sensibilidad 52 %) y afirmar con 8 % de error (especificidad 92 %), que el feto no es pequeño para la edad gestacional. La altura uterina es así un excelente método para separar al grupo no afectado por su alta especificidad.<sup>(\*)</sup>

En el uso clínico, además de la sensibilidad y especificidad de un método, es necesario conocer el valor predictivo que tiene una prueba, en nuestro caso, la medida de la altura uterina. El valor predictivo dependerá de la prevalencia de la patología, siendo más elevado este valor en poblaciones donde la prevalencia de PEG es mayor y viceversa. El valor predictivo de la prueba positiva en el presente trabajo (prevalencia de PEG 25,8 %) resulta de 69 %.

Considerando como límite discriminante el percentil 25 de la altura uterina, se mejora la sensibilidad (69 %) pero a expensas de una disminución de la especificidad y del valor predictivo positivo.

**(\*)** Datos tomados de: FESCINA RH, QUEVEDO C, MARTELL M, NIETO F, SCHWARCZ R. Altura uterina como método para predecir en crecimiento fetal. *Bol of Saint Panam*. 1984;96(5):377-386. <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/17004>>

## Bibliografía

BENNET BM. On comparisons of sensitivity, specificity and predictive value of a number of diagnostic procedures. *Biometrics*. 1972;28(3):793-800.

BELITZKY R. Desarrollo, prueba y evaluación de los procedimientos diagnósticos. Guía de discusión. *Publicación Científica CLAP*. 1983;995.

FEINSTEIN AR. *Clinical Biostatistics*, Saint Louis: Mosby, 1977; pp. 214-226.

FESCINA RH, BELITZKY R, SIMINI F. Evaluación de los procedimientos diagnósticos. *Publicación Científica CLAP*. 1983;999.

FLEISS JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Second Ed. New York: Wiley & Sons, 1981.

MANTEL N. Evaluation of a class of diagnostic test. *Biometrics*. 1951;7:240-246.

SIMINI F. *Eficacia de los Procedimientos Diagnósticos. Curso de Metodología Científica del CLAP*. Montevideo, 1979.



# Síntesis de las evidencias científicas

## Revisión sistemática y meta-análisis

### **ROBERTO LUIS LEDE**

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA FARMACOLÓGICA (UAI)

PROFESOR ADJUNTO DE OBSTETRICIA (UBA)

### **MARÍA TERESA ROSANOVA**

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA FARMACOLÓGICA (UAI)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

### **NORBERTO OSVALDO BARABINI**

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA FARMACOLÓGICA (UAI)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

## Resumen

En el presente capítulo expondremos los conceptos que sustentan la revisión sistemática como una herramienta de gran valor para responder a las preguntas clínicas. No es nuestro objetivo capacitar al lector para realizar una revisión sistemática sino que pretendemos comentar los conceptos generales del tema bajo la premisa de que lo primero es saber evaluar la calidad del producto. En las últimas dos décadas, las revisiones sistemáticas han mostrado una evolución sorprendente, tanto en la cantidad publicada como en el desarrollo metodológico que aún sigue en franca evolución. Mencionarlas ya no es inusual pero no son muchos los profesionales de la

salud que conocen sus ventajas y desventajas. El contenido del capítulo está basado en las innúmeras publicaciones existentes sobre el tema, lo que ha convertido este conocimiento en un bien público, haciendo compleja la pretensión de la citación bibliográfica detallada. Al final del capítulo, recomendamos algunas publicaciones para quienes deseen ahondar el tema, muchas de las cuales han nutrido este documento.

## Palabras clave

Revisión sistemática; meta-análisis.

## Objetivo

El objetivo primordial es exponer la metodología y las características fundamentales de estas piezas de investigación sobre temas de cuidados médicos a fin de permitir su adecuada interpretación por parte del usuario de la información. Se busca por lo tanto, responder a la pregunta general: *¿Cuáles son las condiciones que debe reunir una revisión sistemática (RS) o un meta-análisis (MA) de investigaciones clínicas experimentales para otorgar verosimilitud a sus resultados y cuál es su aplicación en la práctica asistencial?*

Esta pregunta general incluye preguntas específicas que se intentará responder, como:

- ¿Qué son las RS y el MA?
- ¿Cómo es el diseño de una RS y su MA?
- ¿Cómo se hace el análisis de la calidad de una RS y su MA?
- ¿Cómo se analizan sus resultados?
- ¿Cómo se interpreta la representación gráfica de los resultados?
- ¿Qué otros aspectos se pueden considerar?

## Introducción

En más de una ocasión, ante la necesidad de adoptar una conducta para el tratamiento de un paciente, el profesional se encuentra con que la información sobre la eficacia y seguridad de la intervención a aplicar, presenta discrepancias entre sí a partir de resultados contradictorios o no definitorios de los estudios primarios disponibles. Definimos como «estudios primarios» a la publicación original de una investigación.

### **¿Cómo determinar si el tratamiento a indicar es una terapéutica efectiva?**

Disponer de una RS sobre el tema es el camino ideal para resolver el dilema, ya que estos estudios (llamados «estudios secundarios») se construyen mediante una estrategia de investigación desarrollada explícitamente para responder a ese tipo de preguntas.

El gran número de publicaciones existentes en ciencias de la salud, dificulta que los profesionales se mantengan actualizados. Destacamos que en ese ámbito se publican anualmente varios cientos de miles de artículos, lo que significa que para mantenerse actualizado, se necesitaría leer, como mínimo, varias decenas de artículos originales por día, lo cual sería prácticamente imposible y es por ello que las RS de la literatura científica emergen como herramientas esenciales de consulta, ya que en un solo documento resumen criteriosamente los hallazgos de los estudios primarios.

## ¿Qué tipo de revisiones existen?

Existen dos tipos diferentes de revisiones: las *no sistemáticas* (también denominadas revisiones narrativas) y las *sistemáticas*. La diferencia fundamental entre ambas está dada porque las primeras carecen de un protocolo que defina los pasos que seguirá el investigador para responder la pregunta científica formulada y ello expone a la intromisión descontrolada de sesgos, restando credibilidad a la conclusión. Las segundas (sistemáticas), se adscriben a pautas metodológicas estrictas para su realización, permitiendo así su reproducibilidad, exigencia fundamental del método científico.

Se observa que en las revisiones narrativas, los autores utilizan métodos informales y subjetivos para seleccionar e interpretar los estudios, teniendo tendencia a reforzar sus ideas preconcebidas o a promover sus propios puntos de vista. Esto lleva a que los resultados y las conclusiones presenten sesgos y que las recomendaciones puedan ser inapropiadas.

Resaltamos que las revisiones narrativas no tienen protocolo, mientras que las sistemáticas deben ajustarse estrictamente a un protocolo preestablecido, lo que les otorga credibilidad al hacerlas evaluables y reproducibles. De ellas vamos a ocuparnos.

Dentro de las RS, se reconocen dos partes: la *cualitativa* y la *cuantitativa* (conocido como MA). La primera (la cualitativa) analiza y expone la calidad metodológica de los artículos incluidos y justifica la realización o la omisión de efectuar la síntesis cuantitativa (o MA).

## Revisión sistemática y meta-ánalisis

### ¿Qué entendemos por revisión sistemática y por meta-ánalisis?

Las RS se definen como la síntesis formal, cualitativa y cuantitativa de investigaciones de calidad metodológica comparable que poseen en común la misma intervención y el mismo punto final de resultado, las cuales mediante el seguimiento de un protocolo minucioso, son agrupadas con la intención de sintetizar la evidencia científica.

Su valor y utilidad radica en que permiten responder a preguntas clínicas concretas reuniendo estudios realizados de manera independiente (estudios primarios), a veces con resultados opuestos y sintetizar sus resultados.

Si la síntesis cualitativa de esa investigación bibliográfica reúne determinadas exigencias metodológicas, se puede analizar la información disponible mediante la aplicación de procedimientos estadísticos especialmente diseñados que permiten la síntesis cuantitativa de los datos (MA). Por lo tanto, MA no es sinónimo de RS sino sólo una parte de ella.

A las RS, con o sin MA, se las denomina «estudios secundarios» pues se realizan sobre estudios primarios (las investigaciones individuales). No confundir «secundarios» con un orden de calidad.

Las RS más frecuentemente publicadas son las dirigidas a efectuar la síntesis de estudios primarios experimentales. Es decir, de aquellos que prueban la fuerza de asociación entre una intervención y de un efecto beneficioso para la salud de los participantes.

## **¿Cuáles son las características generales de una RS sobre cuidados para la salud?**

La RS condensa la información devolviendo el conocimiento sobre la calidad de la evidencia disponible y si es suficiente, sobre la dirección, magnitud y precisión del efecto.

Una RS sobre cuidados médicos también puede valerse de estudios observacionales que consideren a la misma intervención y punto final. Dado que el diseño de estos estudios no ofrece una protección relevante frente a los sesgos, la calidad de la evidencia será menor que si proviene de estudios experimentales adecuadamente aleatorizados y conducidos. Es de buena práctica que los resultados de las diferentes categorías de estudios, se presenten claramente agrupados a fin de que el lector pueda realizar su propia evaluación.

## **¿Cuál es la utilidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis?**

- Resolver conflictos por resultados diferentes obtenidos por los estudios primarios.
- Aumentar la confiabilidad en las conclusiones al estrechar los intervalos de confianza de la medida del efecto, como producto del incremento del tamaño muestral producido por la sumatoria de estudios.
- Identificar sub-grupos de pacientes que podrían verse más beneficiados o perjudicados por la intervención estudiada.
- Identificar efectos adversos infrecuentes, favorecido por el incremento del tamaño muestral.
- Sugerir nuevas hipótesis sobre futuras investigaciones, aportando información para la planificación de ensayos clínicos



aleatorizados; para la estimación del costo-efectividad de las intervenciones; para estudios de evaluación de tecnologías sanitarias o para el desarrollo de guías de práctica clínica.

- Agilizar la lectura de la evidencia, ya que un solo artículo condensa el conocimiento existente sobre el tema.

### **¿Cuáles son limitaciones de las RS?**

- Su calidad está determinada por la calidad de los artículos primarios incluidos.
- Los MA son muy sensibles a la metodología utilizada en su realización, como el diseño de los estudios incluidos, la selección de las variables, el análisis estadístico empleado para obtener la medida común de resultado.
- Los resultados pueden ser desviados del verdadero valor por la «intromisión» de sesgos de selección o publicación. Los efectos de los sesgos no pueden «verse» pero sí suponerse.
- La interpretación del MA en caso de existir notoria divergencia (heterogeneidad) entre los estudios, es difícil y controvertida.

Resumiendo:

Una RS (llamados estudios secundarios) es un estudio de revisión para responder a una pregunta concreta, en el que se utiliza una metodología científica claramente explicitada para la identificación, selección y valoración de estudios comparables, sintetizando sus resultados.

El MA es una parte de la RS en la cual el resultado individual de los estudios incluidos se combinan estadísticamente para calcular la

estimación global del efecto (fuerza de asociación) sobre la variable dependiente de interés.

## Aspectos del diseño de una RS y su MA

Las RS y el MA deben considerarse como verdaderas investigaciones clínicas, en las que las unidades de observación son los estudios primarios y requieren de una adecuada planificación, una considerable dedicación de recursos (especialmente humanos) y la elaboración de un protocolo de trabajo que formalice las decisiones tomadas durante la fase de diseño para conseguir los objetivos.

### ¿Cuáles son las etapas del proceso de realización de una RS?

Las etapas del proceso de planificación y realización de una RS tienen como finalidad facilitar la eventual reproducibilidad de las conclusiones. Podemos enumerar dichas etapas de la siguiente manera:

1. Formulación de la pregunta.
2. Formulación de los objetivos específicos del estudio.
3. Definir los criterios de inclusión y exclusión de los estudios primarios.
4. Si es pertinente, definir los subgrupos a estudiar.
5. Diseñar la estrategia de búsqueda de la información y aplicarla.
6. Valorar la calidad de los estudios hallados.
7. Extraer los datos y elaborar las tablas de evidencia.
8. Aplicar los procedimientos estadísticos para la combinación de los resultados.
9. Evaluar la heterogeneidad de los resultados individuales.
10. Efectuar el análisis de sensibilidad.

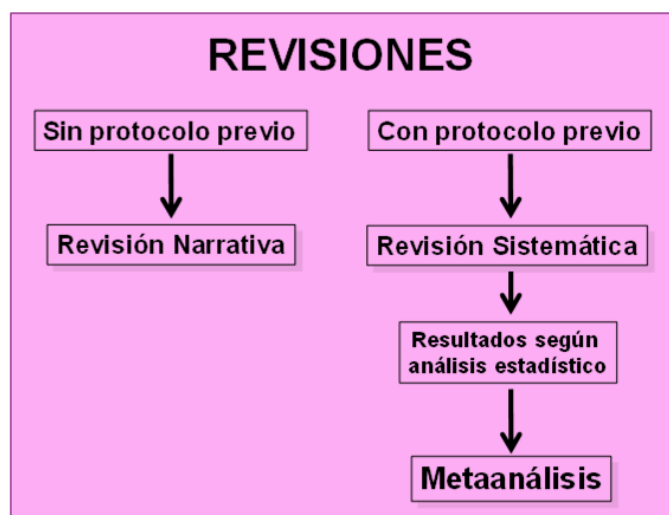
11. Evaluar la probabilidad de la presencia del sesgo de publicación.
12. Si es pertinente, realizar los análisis de resultados en los subgrupos.
13. Discutir los hallazgos
14. Elaborar la conclusión y recomendaciones.
15. Publicación del estudio.

En síntesis:

Las RS y su eventual MA constituyen las revisiones de mayor rigor científico. Poseen una serie de particularidades que las hacen especialmente atractivas dado que, en primer lugar, permiten una mayor generalización de sus resultados respecto de los estudios primarios, habida cuenta, entre otras, que las muestras no provienen de la misma población.

En segundo lugar, al incorporar varios estudios, se aumenta el tamaño de la muestra y por ende, se incrementa la precisión de la estimación del efecto pues se generan intervalos de confianza más estrechos, promoviendo la reducción de la incertidumbre sobre el resultado final.

Además, su realización es menos costosa que efectuar un estudio primario de similar cantidad total de participantes, planteando entonces menos problemas logísticos que los que genera el desarrollo de un estudio primario.



## Análisis e interpretación de una revisión sistemática y su meta-análisis

### ¿Qué se debe evaluar al leer una RS?

Como hemos mencionado, una RS se asemeja a una investigación clínica, en la cual los «pacientes» o unidades de observación son los artículos primarios publicados y, como en toda investigación, al leerla, se deben evaluar su validez y la utilidad de sus resultados.

Al igual que en un estudio primario, la RS será válida en la medida que haya sido efectuada siguiendo un protocolo riguroso, en el cual estén claramente definidos los objetivos, aclarando cuál es la intervención a estudiar y los puntos finales de resultados y los criterios de inclusión y exclusión de los artículos.

La definición de los criterios de inclusión es una de las decisiones más importantes de la RS. Dentro de ellos se encuentran, el diseño de los estudios primarios, las características de los participantes, el comparador, la intervención, y además que los resultados de los estudios incluidos coincidan con el enfoque de la RS.

También debe especificarse, con detalle, la exclusión de estudios siendo preciso que se informe la cantidad de exclusiones y sus motivos.

Un punto clave en la validez de una RS es la manera en la que se rastrearon los artículos o los datos de las investigaciones realizadas sobre el tema. Es decir, cuál fue la estrategia de búsqueda bibliográfica aplicada. No es difícil darse cuenta de que si esta fue realizada en forma insuficiente, las conclusiones de la RS estarán sesgadas hacia lo que surja del conjunto de artículos incluidos y no representará la síntesis verdadera de la experiencia general con respecto al tema en análisis.

A su vez, la búsqueda bibliográfica tiene dos aspectos fundamentales: las fuentes de información y las palabras clave empleadas para realizarla.

La búsqueda debe incluir todas las fuentes posibles de información incluyendo las fuentes informales, como los archivos personales, la literatura gris (tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes hechos para administraciones públicas, trabajos no publicados), la búsqueda manual (a partir de las citas bibliográficas de los artículos que ya se tienen) y el contacto directo con investigadores dedicados al tema, requiriéndoles información no publicada o aclaraciones sobre la que ya lo está.

No es infrecuente hallar RS que refieran que la búsqueda ha sido realizada exclusivamente sobre una base bibliográfica (típicamente, Medline). Esta estrategia de búsqueda es insuficiente pues deja afuera una enorme cantidad de medios de publicación. De hecho, no existe una base bibliográfica que incluya a la totalidad de las publicaciones médicas.

También es frecuente leer que ha sido incluida solamente bibliografía publicada en idioma inglés. Esto impone un sesgo (llamado *sesgo de lenguaje*) y el lector deberá evaluar si es posible que alguna información

de interés se haya publicado en otras lenguas. Por ejemplo, si el tema aborda algún problema de salud prevalente en determinadas regiones, será relevante que se haya buscado en la bibliografía regional. En otras ocasiones, la búsqueda aparece limitada a un determinado período de tiempo, lo cual puede ser apropiado si la intervención apareció en ese período pero en otras ocasiones, esto puede resultar excluyente de algunos estudios.

### **¿Cómo deben ser las palabras clave?**

La pregunta clínica a la que se quiere dar respuesta mediante la RS debe tener un objetivo claro y ser concreta, de lo contrario, puede resultar difícil conseguir la información relevante o encontrarle sentido a la información, habida cuenta de que a partir de su enunciado rescataremos las palabras clave, necesarias para llevar a cabo una búsqueda eficiente.

Las palabras clave deben estar especificadas en la RS para permitir su evaluación y, eventualmente, la replicación de la búsqueda. Es por ello que se recomienda formular la pregunta siguiendo la premisa de que deben definirse adecuadamente al paciente, a la intervención a probar, al comparador y al resultado —*outcome*— esperado. Esta estrategia se la conoce como «pregunta PICO», acrónimo conformado con la primera letra de los conceptos: *Paciente*, *Intervencion*, *Comparador* y *Outcome* (Resultado).

### **¿Cómo es la recuperación de la bibliografía?**

La recuperación de la bibliografía es una tarea larga y laboriosa. Requiere la recopilación de todos los trabajos localizados, lo cual puede ser más o menos complejo ya que los artículos pueden ser lenta pero

eficazmente recuperados, tanto en bibliotecas nacionales, extranjeras o a través de peticiones al autor. La literatura gris es más difícil de obtener.

No toda limitación en la búsqueda invalida una RS. Obviamente, la deficiencia no debería existir pero si la hay, debe ser evaluada por quien lee la RS y aplicará sus resultados.

### **¿Cómo hacer el análisis de los artículos hallados?**

Una vez obtenido el material bibliográfico, comienza la etapa de analizar si ese material responde a las exigencias metodológicas de calidad que los autores se plantearon en el protocolo de la RS.

Al evaluar artículos para una RS sobre un cuidado médico (experimentales), lo habitual es exigir que:

- 1.** Se trate de estudios experimentales en los cuales las intervenciones estudiadas se correspondan con el objetivo.
- 2.** Que la asignación de las intervenciones haya sido adecuadamente aleatorizada.
- 3.** Que se haya intentado un enmascaramiento apropiado de las intervenciones.
- 4.** Que los resultados hayan sido analizados siguiendo el principio de intención de tratamiento.
- 5.** Que la pérdida de seguimiento de pacientes haya sido mínima.
- 6.** Que el análisis de las características de los artículos se haya efectuado por más de un investigador en forma separada y que, ante discrepancias, otro dirima la situación. Es de buena práctica que se informe la concordancia de las opiniones habida entre los evaluadores. Si fue elevada, quedarán menos dudas sobre la calidad de los artículos incluidos.

Se han propuesto varias guías orientativas destinadas a calificar la calidad metodológica de los artículos. Una de ellas es la escala propuesta por Alejandro Jadad, que se basa en determinar el control del sesgo en la asignación, el control del sesgo de evaluación del punto final y en el control del sesgo en el análisis de resultados, calificándolos cuantitativamente.

Dicha herramienta, plantea las siguientes preguntas:

- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?
- ¿Se describe el método para generar la secuencia de la aleatorización y fue adecuado?
- ¿El estudio se describe como doble ciego?
- ¿Se describe el método de enmascaramiento y fue un método adecuado?
- ¿Existió una descripción de las pérdidas y los retiros?

Las respuestas y puntuación posibles, son: Sí (un punto) o No (cero punto). La puntuación máxima puede llegar a 5 puntos. Si es < 3, la calidad se considera pobre.

Esta escala no es de aplicación obligada. Los criterios aplicados pueden ser estos u otros, pero siempre deben estar claramente definidos en la sección metodológica del artículo para que el lector pueda evaluar su pertinencia.

### **¿Cuáles son los elementos para considerar válida una RS?**

Ya entrando en la sección Resultados, una RS bien realizada e informada incluye el detalle de las razones de las eventuales exclusiones



de artículos. Recordar que una exclusión tendenciosa compromete seriamente la confiabilidad de la RS.

Así también, debe presentar el detalle de las características fundamentales de los artículos incluidos. Ambos análisis suelen exponerse en tablas *ad hoc* (llamadas *tablas de evidencia*), herramientas que facilitan al lector la evaluación de la calidad y confiabilidad de la RS.

Si se incluyeron artículos con diferentes diseños, es conveniente presentar una tabla de evidencia por cada tipo de diseño. Esto facilita la apreciación de la calidad y resultados individuales.

Si las exigencias mencionadas se cumplen, admitiremos que la RS puede ser válida y llegará la etapa de analizar los resultados e interpretarlos cautelosamente. Si no satisface los criterios, su lectura debe ser obviada.

A fin de reducir las falencias en la publicación de una RS, un grupo de editores de las revistas médicas más reconocidas del mundo acordaron cuales serían sus exigencias mínimas para que una RS sea publicada en sus medios. El primer acuerdo se llamó «Acuerdo Quorum» y fue reemplazado en 2010 por el «Acuerdo Prisma». El acuerdo contiene un listado de exigencias que son de gran utilidad para los autores a fin de corroborar que todo lo importante esté consignado adecuadamente. Son exigencias, por ejemplo, exponer la estrategia de búsqueda bibliográfica y un flujograma que resuma los hallazgos y cómo se llegó a la cantidad de artículos incluidos. Ahondar en sus detalles excede al alcance de este capítulo.

## Análisis e interpretación de los resultados

Dos preguntas resultan relevantes a este tópico:

- ¿Cuáles son los resultados (dirección y magnitud)?
- ¿Cuán precisos son esos resultados?

### ¿Cómo se expresan los resultados?

Estos se expresan mediante el resultado de cálculos que arrojan una medida de resumen elaborada desde las medidas individuales de los resultados de los estudios incluidos, mediante una técnica estadística específica ofreciendo un indicador del efecto, llamado común o típico. Estos son, el *riesgo relativo (RR) típico*, *odds ratio (OR) típico*, *diferencia absoluta de riesgo (DAR) típico* o la *cantidad necesaria a tratar (CNT) típica*, si las variables de resultados son dicotómicas. Si son continuas, se las expresa como la diferencia ponderada de medias o la diferencia estandarizada de medias.

Se leen de igual manera que al interpretar una medida del efecto en un estudio individual. Ellas informan la dirección del efecto de la intervención y la magnitud, mientras que sus intervalos de confianza lo hacen sobre la precisión de la medición.

Atención, su cálculo no es el promedio surgido de la simple sumatoria de los casos del grupo intervención y del grupo control, a fin de obtener una medida global, sino que considera la variabilidad del resultado de cada uno de ellos. El resultado de los estudios con escasa cantidad de participantes, está más sujetos al azar y por lo tanto, se les otorga una influencia menor (denominada peso) en los resultados finales. Es así que los estudios con gran cantidad de participantes, tienen mayor influencia en los resultados finales que los estudios pequeños.

## ¿Qué modelos matemáticos se aplican para su cálculo?

Se han descrito dos maneras de calcular la medida de resumen común según se presuma la existencia o no de heterogeneidad. Son los llamados modelo de «efecto fijo» o de «efecto aleatorio».

- **Modelo de efecto fijo** («*fixed-effect model*», método de Mantel-Haenzel y método de Richard Peto —éste sólo es aplicable cuando se utiliza el indicador *odds ratio*—): asume que no existe heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión, de modo que todos ellos estiman el mismo efecto y las diferencias observadas se deben únicamente al azar. Arroja intervalos de confianza más estrechos, por lo que es menos probable que el intervalo de confianza no cruce la línea del valor 1.
- **Modelo de efecto aleatorio** («*random-effect model*», propuesto por Der Simonian-Laird): asume que los estudios incluidos en la revisión constituyen una muestra aleatoria de todos los estudios existentes. Arroja IC más amplios, por lo que resulta más cauto para admitir diferencias.

## Heterogeneidad, sensibilidad, subgrupos, publicación

Al tratarse de una medida de síntesis de los resultados de experiencias primarias, se deberán considerar otros aspectos que orientarán sobre la robustez o fiabilidad de las conclusiones obtenidas. La presencia de heterogeneidad entre los ensayos clínicos incluidos y el sesgo de publicación, constituyen dos de los principales problemas metodológicos que podrían afectar la validez de la RS.

## ¿Qué es y cómo se evalúa la existencia de heterogeneidad?

Se habla de «heterogeneidad» cuando los resultados de los estudios primarios no resultan razonablemente coincidentes, introduciendo la duda sobre la utilidad de una medida de resumen del efecto. Las causas de la heterogeneidad son varias, dentro de las cuales las más relevantes, son que existan diferencias en la intervención experimental o en la de comparación o diferencias en los criterios de elegibilidad de los participantes. Quien realiza o evalúa una RS, debe examinar con detalle esos ítems para integrar los artículos a la RS.

La evaluación de la heterogeneidad es la medida que expresa si las diferencias del efecto observadas entre los estudios podrían ser debidas a causas diferentes del azar, ya que es muy poco probable que todos los estudios incluidos muestren un efecto exactamente igual, tanto en dirección como en magnitud.

Interesará evaluar si tales diferencias podrían ser debidas a la simple variabilidad que impone el azar o a diferencias objetivas entre los estudios. Si la evaluación presume que hay heterogeneidad (es decir, que las diferencias observadas se deban a otros factores distintos del mero azar), se cuestiona si correspondería elaborar el MA o remitirse a discutir las probables fuentes de la discrepancia hallada. Estas pueden estar vinculadas a diferencias en las poblaciones participantes; a la medición y definición de las variables estudiadas; a que algunos de los aspectos de la intervención (por ejemplo, dosis, duración del tratamiento) no sean equiparables o al diseño del estudio y su calidad metodológica general. Existen varias alternativas para evaluar la presencia o ausencia de heterogeneidad.

## ¿Cuáles son las alternativas para evaluar la heterogeneidad?

Una manera simple e intuitiva de evaluar la heterogeneidad, es apreciar visualmente la representación gráfica de los resultados («*forest plot*») y analizar si la dirección del efecto de los estudios incluidos apunta en el mismo sentido y si la magnitud y precisión (barras indicativas de los intervalos de confianza) están superpuestas en su mayor parte. Si así ocurre, se podría suponer que no hay heterogeneidad entre los estudios (se dice que los estudios son homogéneos). Si esto no ocurre, es decir, si alguna o todas las apreciaciones están ausentes, se debe admitir la disparidad entre ellas y, por ende, suponer la presencia de heterogeneidad.

Además de la apreciación visual, existen métodos estadísticos para determinarla con mayor seguridad, de los que hablaremos más adelante.

Si hay heterogeneidad, está cuestionado si corresponde calcular una medida de resumen ya que su confiabilidad se vería reducida. Si se la calcula a pesar de la heterogeneidad detectada, es recomendable aplicar el modelo de efecto aleatorio ya que es más cauto para admitir diferencias pues su intervalo de confianza es más amplio.

## ¿Qué es la evaluación de la sensibilidad?

Consiste en una estrategia que permite apreciar si los resultados se mantienen al modificar el conjunto de las publicaciones incluidas en el MA. Es decir, determinar en cuánto se modifica la medida común de resultado al recalcularla sin incluir un determinado estudio. Si la proporción de modificación es pequeña (no modifica la dirección), sustenta la idea de que el valor obtenido para la medida común no es dependiente de un estudio en particular.

## ¿Qué es el análisis de subgrupos?

Al sintetizar los resultados de varios estudios primarios, podría ocurrir que el indicador común resulte particularmente influenciado por alguno de ellos en particular o que los investigadores decidan explorar ese indicador en determinados grupos de participantes. Para ello, se seleccionan los estudios que contienen los participantes de interés y se realiza un nuevo MA. De esta manera, el indicador común de resultado será el propio de ese conjunto de participantes permitiendo la elucubración científica con respecto al efecto del cuidado médico evaluado en la población seleccionada. Es decir, se obvia el efecto que podría imponer la existencia de una característica determinada en la población analizada.

Atención: no debe confundirse el análisis de subgrupos con el análisis de sensibilidad. En el primero, se excluyen los participantes o estudios que contienen una variable determinada. En el segundo, se excluye un estudio primario completo por vez para medir su influencia en el resultado final del conjunto.

## ¿Qué es el sesgo de publicación?

Se denomina así a un desvío potencial de la conclusión de un MA relacionado a que no se han incorporado la totalidad de los estudios realizados.

Anteriormente comentamos que las conclusiones de una RS, pueden verse afectadas por una búsqueda bibliográfica insuficiente. Pero, por otro lado, la búsqueda puede haber sido bien ejecutada cubriendo todas las posibles fuentes de información y rastreando los artículos con las palabras

claves apropiadas y sin embargo, estar presente el llamado «sesgo de publicación».

Este sesgo se produce cuando lo que se publica no representa el total de las investigaciones realizadas acerca de un tema y constituye una amenaza potencial para la validez de las conclusiones de un MA.

Es un hecho bien conocido que muchos ensayos terminados no llegan a publicarse. Esto es más frecuente cuando el resultado del ensayo es «negativo», es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados.

También influye tendenciosamente, el hecho de no publicar un estudio cuando su resultado es desfavorable a un nuevo fármaco presentado por el financiador. Por otra parte, los editores de revistas médicas tienden más a rechazar una publicación con resultados «negativos» ya que no son «noticia» (el reconocimiento de la existencia del sesgo de publicación comenzó en 1956, cuando el director de la revista *Journal of Abnormal Social Psychology*, señaló que los estudios negativos tenían menos probabilidades de publicarse en su revista).

### **¿Qué circunstancias favorecen la presencia del sesgo de publicación?**

Hasta el momento se han identificado diferentes circunstancias que influyen en la presencia del sesgo de publicación, como la financiación, el conflicto de intereses, el prejuicio, el prestigio de la institución, la duplicación de los estudios publicados y el idioma, pero dos son los factores que más claramente se han relacionado y que guardan una estrecha relación entre ellos: la *significación estadística* y el *tamaño de la muestra*.

El impacto de este sesgo, independientemente de su causa, puede generar un desvío ficticio de la dirección y magnitud del efecto ya que faltarán en el MA, por ejemplo, las experiencias «negativas» que ejercerían una acción contraria al efecto sugerido por las experiencias «positivas».

El riesgo de este sesgo es mayor cuando la revisión dispone de gran cantidad de estudios de tamaño muestral reducido ya que los autores suelen apurarse por publicar sus hallazgos iniciales, particularmente cuando son «positivos».

### **¿Cómo se evalúa el sesgo de publicación?**

La evaluación de la existencia de sesgo de publicación se basa en la suposición empírica de que los resultados de los estudios se distribuyen armónicamente. Es decir, que se supone que por cada estudio con un efecto determinado, debe existir otro con el efecto opuesto. Existen varios métodos disponibles para la estimación del sesgo de publicación.

Suele utilizarse el denominado gráfico de embudo o «*funnel plot*», cuya descripción e interpretación se desarrollan más adelante en este capítulo.

## **Representación gráfica de los resultados**

### **¿Cómo se representan gráficamente los resultados?**

Se utiliza el llamado gráfico «*forest plot*». Este nombre surge pues la distribución de los puntos estimados de los estudios primarios se asemejaría a la imagen de la distribución de los árboles en un bosque. Conservando la estructura básica, se pueden hallar en diferentes formatos y componentes. De todas maneras, la técnica de lectura es siempre semejante.



La siguiente figura presenta un gráfico «*forest plot*» con su diagramación y componentes habituales. Puede observarse que está compuesto por un eje horizontal (se lo puede colocar en la parte superior o inferior), reglado con una escala logarítmica que se extiende a ambos lados del valor de la unidad (valor 1) y un eje vertical, que se ubica en la posición que corresponde a ella. Esta expresa que el riesgo de adquirir el efecto analizado, es similar entre la intervención en prueba y la comparación. Lo que se ubique a la izquierda del observador estará sugiriendo que el riesgo es menor al recibir la intervención en prueba y mayor, si se ubica a la derecha.

La significación clínica de esa posición dependerá de cuál sea el punto final de medición. Si, por ejemplo, es muerte, será deseable que se ubique sobre el campo de la izquierda, pero si es mejoría, será deseable que se ubique en el campo de la derecha. Por ello, al leer estos gráficos, el lector debe cerciorarse de cuál es el punto final adoptado.

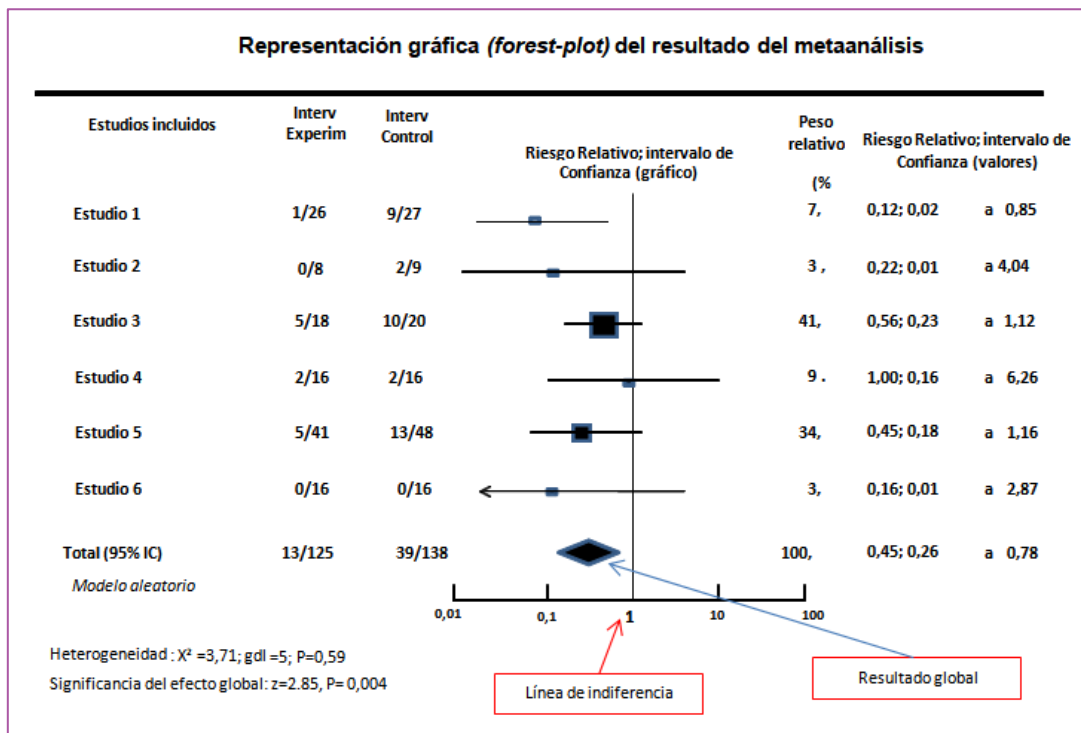
El gráfico presenta el punto estimado del efecto de cada estudio (aquí representado con un cuadrado cuyo tamaño guarda relación directa con el tamaño de la muestra y la precisión del mismo) y su correspondiente intervalo de confianza, representado por una línea horizontal extendiéndose a cada lado y que va desde el menor valor del intervalo de confianza al mayor. En el gráfico, el valor numérico del peso relativo está expuesto en la columna correspondiente.

Si la línea horizontal que representa al intervalo de confianza no contacta la línea vertical, admitimos que el efecto es decididamente el expresado, es decir que reduce o aumenta la probabilidad de que ocurra el punto final, acorde a su posición. Si la contacta, persistirá la incertidumbre sobre cuál es la verdadera ubicación del punto estimado, si a la derecha, a la izquierda o sobre la línea.

Suele estimarse la probabilidad de que exista una diferencia estadísticamente significativa en el efecto de las intervenciones en comparación, mediante el cálculo del valor del estadístico Z y la probabilidad representada. Decimos entonces que el resultado no resulta estadísticamente significativo.

El valor de la medida común o típica suele mostrarse por un rombo (inicialmente aplicado en las revisiones de la Biblioteca Cochrane), cuyo eje vertical debe estar en la posición del punto estimado, mientras que sus extremos laterales abarcan el intervalo de confianza. En la columna de la izquierda se listan los estudios y su año de publicación. En la columna de la derecha se consignan los tamaños muestrales de cada uno de los estudios primarios y al final de la misma, el valor de la medida común (ver figura siguiente).

La medida común de resultado pretende ser más fiable que la obtenida en cada uno de los estudios individuales, entre otras cosas porque es extraída desde una muestra poblacional más amplia ya que participan los participantes incluidos en todos los estudios considerados. Con ello, mejora la precisión (recordemos que la precisión mantiene una relación directa con la cantidad de participantes).



### ¿Qué muestra el ejemplo de la figura?

El ejemplo muestra los resultados imaginarios de un MA llevado a cabo para evaluar el efecto de la intervención experimental *versus* la intervención control o comparativa, sobre el punto final XXXX.

El Estudio 1, si bien tiene un tamaño muestral reducido, es el único cuyo intervalo de confianza no atraviesa el punto de indiferencia. El Estudio 3 es el de mayor tamaño muestral y mayor precisión (el cuadrado que representa al punto estimado es el de mayor superficie y su intervalo de confianza estrecho). El resto de los estudios están representados por cuadrados menores en función del tamaño de su muestra. Sus intervalos de confianza son más extensos y transponen la línea vertical. El Estudio 4 ubica su punto estimado sobre la línea de indiferencia.

Finalmente, está representada la medida común del efecto (rombo), el riesgo relativo típico (RRt), en tanto que se aclara que para su obtención se aplicó el modelo de efecto aleatorio. El punto estimado (eje vertical del

rombo) dice que la intervención experimental aumenta la probabilidad de mejorar el punto final de resultado al recibirla en comparación con el grupo de control en un 55 % (RRt = 0,45). El extremo derecho del rombo no contacta con la línea vertical (IC95 % superior, 0,78), indicando que la intervención experimental tiene al menos un 95 % de probabilidades de que su efecto sea al menos de 22 %, en tanto que su límite inferior (IC95 % inferior, 0,26) indica que esa intervención tiene al menos un 95 % de probabilidades de que su efecto sea de hasta de un 78 %.

El análisis de heterogeneidad muestra que no hay heterogeneidad relevante ya que el valor del  $\chi^2$  es menor que los grados de libertad y la probabilidad de que no exista heterogeneidad es del 59 % (que luego comentaremos en mayor detalle). También se agrega la medida de la significancia del efecto que dice que la probabilidad de que la diferencia del efecto no tenga significación estadística, es del 4 por mil.

### **¿Qué otras cosas muestra el ejemplo de la figura?**

Volviendo al ejemplo, la dirección del efecto de la intervención sobre el punto final de resultado muestra un claro efecto, ya que la intervención experimental disminuye la probabilidad de ocurrencia del punto final con mayor efectividad que la intervención comparadora. Observe que los puntos estimados (representados por cuadrados) se hallan casi todos (menos uno) ubicados sobre el mismo lado del gráfico, la dirección del efecto es similar y los límites superior e inferior de sus intervalos, se superponen.

Bajo estas circunstancias, puede suponerse mediante la apreciación visual que existe homogeneidad entre los estudios incluidos en el MA, lo

cual permitiría aumentar la confianza en la verosimilitud de la medida de resumen común del efecto.

También es posible evaluarla por procedimientos estadísticos probando la hipótesis de homogeneidad. Para ello, la más empleada es la prueba de  $\chi^2$  partiendo de la hipótesis nula de que los estudios son homogéneos.

### **¿Qué mostró el resultado de la evaluación de la heterogeneidad en el ejemplo?**

El resultado del test mostró: Heterogeneidad:  $\chi^2 = 3,71$ , gdl (grados de libertad) = 5; P = 0,59 (un valor p no significativo y por ende, la prueba confirma la ausencia de heterogeneidad, ya que en éste caso no es posible rechazar la hipótesis nula).

Otra manera de evaluar la presencia de heterogeneidad, es considerando el valor de  $\chi^2$ . Se admite que si el valor del  $\chi^2$  es menor a la sumatoria de los grados de libertad + 1, la p será siempre mayor a 0,05 y por lo tanto, no se rechazaría la hipótesis de homogeneidad entre los estudios. En el ejemplo,  $\chi^2 = 3,71$ , lo que resulta menor que 6 (es decir, es menor que la sumatoria de los gdel + 1). Bajo esta premisa, p debería ser mayor a 0,05 y lo es, p = 0,59.

A su vez, el estadístico inglés Douglas Altman propuso medir la inconsistencia (en lugar de hablar de heterogeneidad) de los resultados mediante un índice denominado  $I^2$  (I cuadrado o Índice de inconsistencia) que expresa la proporción de la variabilidad de los resultados que sería debida a heterogeneidad y no al azar. Se sugiere que si el valor de  $I^2$  es menor a 40 %, puede aceptarse que no hay heterogeneidad relevante; si es de 40 a 60 %, la situación es dudosa y si es mayor a 60 %, se debe considerar que la probabilidad de heterogeneidad, es marcada.

Si hay heterogeneidad, está cuestionado si corresponde calcular una medida de resumen ya que su confiabilidad se vería reducida. Si se calcula a pesar de la heterogeneidad detectada, es recomendable aplicar el modelo de efecto aleatorio ya que es más cauto para admitir diferencias pues su intervalo de confianza es más amplio.

### **¿Cómo se hace la evaluación y representación gráfica del sesgo de publicación?**

Existen varios métodos disponibles para la estimación del sesgo de publicación.

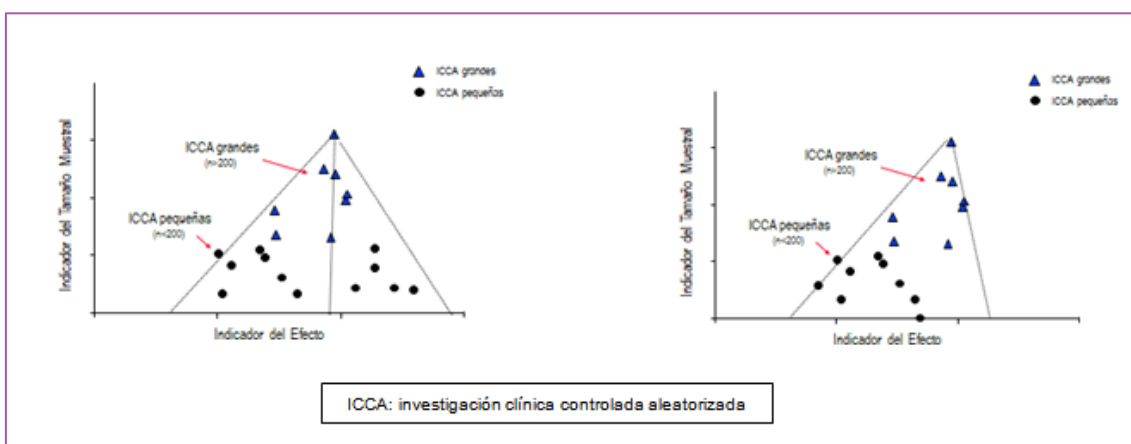
Es frecuentemente utilizado el gráfico de embudo o «*funnel plot*». Éste consiste en un diagrama de puntos donde en el eje horizontal se ubica cada estudio en relación con su medida del tamaño del efecto y en el vertical según el tamaño de su muestra. La distribución suele adoptar la forma de un triángulo (embudo), de allí su nombre.

El primer paso es la evaluación visual del gráfico, mediante la cual se estima si la distribución de los puntos que representan a cada estudio, es asimétrico respecto a la línea que representa la altura del triángulo y cuyo vértice va a estar determinado por el estudio de mayor tamaño muestral. Los catetos se diagraman desde el vértice pasando por los extremos de intervalo de confianza del estudio de mayor tamaño muestral. Si esa distribución resulta asimétrica, se presume que faltan estudios y, en consecuencia, se asume que es posible que exista un sesgo de publicación. La detección del sesgo de publicación disminuye la confianza en las conclusiones de la revisión.

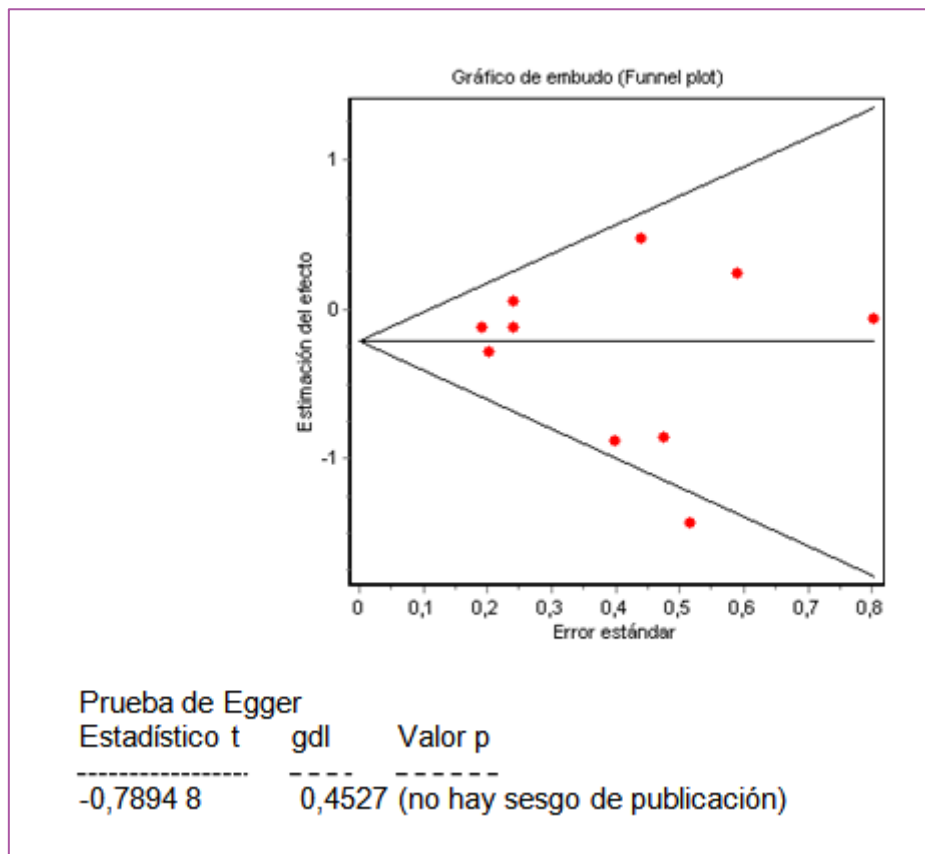
Existen otras técnicas estadísticas probabilísticas, tal como la prueba de Egger, disponible en la mayoría de los softwares para la realización de MA

que permiten evaluar de manera más objetiva la existencia de un potencial sesgo de publicación, arrojando un valor de probabilidad de que exista ese sesgo. Convencionalmente, se admite que ese sesgo es muy improbable si la probabilidad resultante es menor al 5 % ( $p < 0,05$ ).

Las siguientes figuras muestran ejemplos de simetría del embudo (sugerencia de que no existiría sesgo) y asimetría del embudo (sugerencia de que existiría sesgo). La ubicación de cada punto, es acorde al efecto hallado en cada estudio en relación con su tamaño muestral.



El siguiente ejemplo, el gráfico «*funnel plot*» (realizado con el software Epi Data vers 3.1) se presenta orientado de manera horizontal en el que se aprecia una distribución razonablemente simétrica de los puntos (es la ubicación de los puntos estimados de cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis). Aplicada la técnica estadística de la prueba de Egger, esta dice que la probabilidad de que exista sesgo de publicación es de 45 % por lo que se rechaza la existencia del mismo (nivel convencional habitual para el rechazo de la hipótesis nula, es  $p > 5 \%$ ).



Recuérdese que la evaluación es siempre empírica, pues nunca se podría aseverar que existen esos artículos no publicados.

### Meta-análisis acumulativo

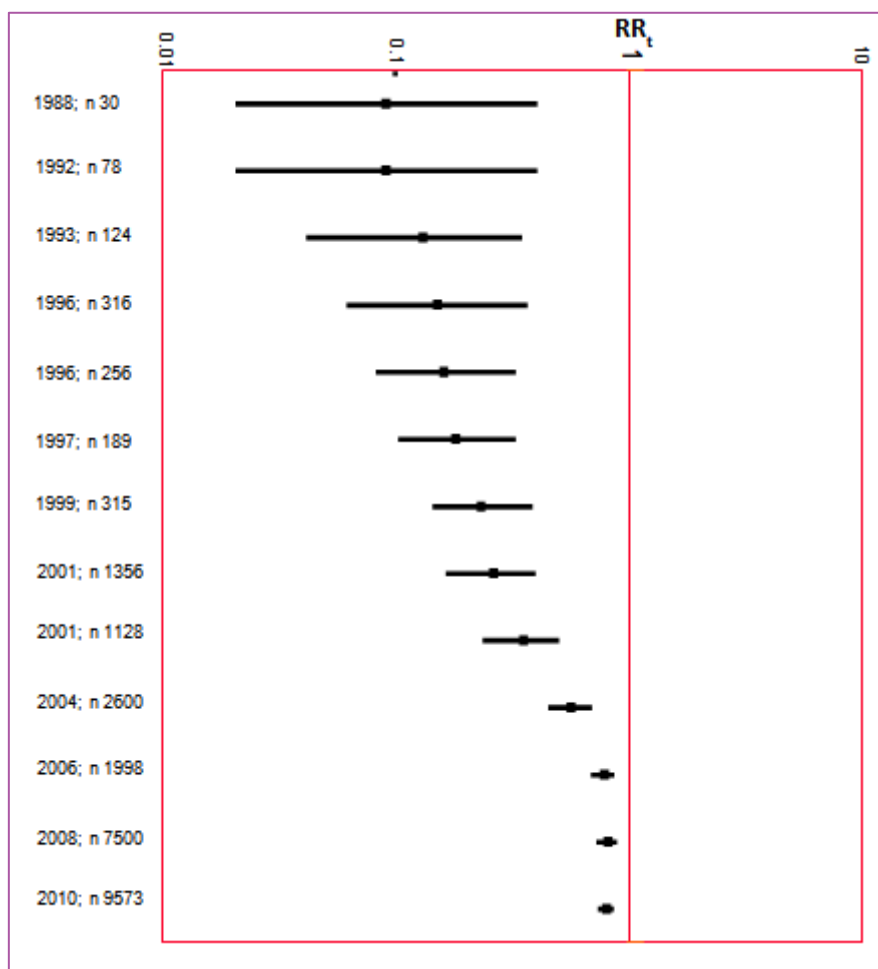
Se denomina así al procedimiento estadístico en que se calcula una nueva medida de resumen cada vez que se adiciona un nuevo estudio primario. La medida final es coincidente con la medida que arrojó el MA realizado de manera tradicional.

Este procedimiento aporta una visión de la evolución de la medida de resumen y permite presumir si tiene probabilidad de modificarse sustancialmente por un nuevo estudio. Esto permite decidir si es razonable la realización de nuevos estudios primarios sobre el tema. Debe tomarse en cuenta que realizar estudios cuando es remota la probabilidad de



generar un aporte de significación a la evidencia disponible, es inapropiado.

En el ejemplo siguiente puede verse como fue modificándose la posición del punto estimado y la amplitud del intervalo de confianza, en la medida que se adicionaron los estudios en orden cronológico (según año de publicación) e incrementó el tamaño muestral, hasta llegar a un punto en el que las modificaciones no produjeron un efecto evidente sobre la medida de la fuerza de asociación típica adoptada. También se lo presenta como una variante utilizada para analizar la tendencia de la evidencia a lo largo del tiempo (ver la figura siguiente).



## Consideraciones finales

Las RS y su subproducto, el MA, constituyen procedimientos que incrementan la calidad de las revisiones bibliográficas dado que obligan a una ejecución metódica, haciendo sus resultados más confiables e interpretables.

Aún persisten controversias y cuestiones de investigación pendientes en torno a sus aspectos metodológicos, ya que su implementación es una técnica empírica y no experimental.

A pesar de ello en la actualidad son aceptadas como las herramientas más apropiadas para producir evidencias de alta calidad, a pesar de su carácter de estudios observacionales retrospectivos.

## Lecturas recomendadas

CHALMERS I, ALTMAN D. *Systematic Reviews*. BMJ Publishing Group 1995.

CHALMERS I, HAYNES B. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. *BMJ*. 1994;309(6958):862-865. <[doi:10.1136/bmj.309.6958.862](https://doi.org/10.1136/bmj.309.6958.862)>

CLARKE M, BRICE A, CHALMERS I. Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLOS One*. 2014;9:e102670. <[doi:10.1371/journal.pone.0102670](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102670)>

EGGER M, SMITH GD, SCHNEIDER M, MINDER C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634. <[doi:10.1136/bmj.315.7109.629](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629)>

EYSENCK HJ. Meta-analysis and its problems. *BMJ*. 1994;309:789-792. <[doi:10.1136/bmj.309.6957.789](https://doi.org/10.1136/bmj.309.6957.789)>

GLASS GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5:3-8. <<https://doi.org/10.3102/0013189X005010003>>

- HIGGINS JP, THOMPSON SG, DEEKS JJ, ALTMAN DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-560. <doi:10.1136/bmj.327.7414.557>
- HIGGINS JPT, GREEN S (editors). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. <[https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf)>
- JADAD AR, MOORE RA, CARROL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJM, GAVAGHAN DJ, ET AL. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17:1-12. <doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4>
- JAMES LIND LIBRARY. Cómo reducir la obra de la casualidad a través del metanálisis. <<https://www.jameslindlibrary.org/essays/>>
- JUNI P, ALTMAN DG, EGGER M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-46. <doi:10.1136/bmj.323.7303.42>
- KHAN K, DAYA S, JADAD A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med*. 1996;156:661-666.
- MOHER D, JADAD AR, COOK DJ, JONES A, ET AL. Does the poor quality of reports of randomized trials exaggerate estimates of intervention effectiveness reported in meta-analysis? *Lancet*. 1998;352:609-613. <doi:10.1016/S0140-6736(98)01085-X>
- MULROW C, LANGHORNE P, GRIMSHAW J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:989-995. <doi:10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00008>
- SACKETT DL, STRAUSS SE, RICHARDSON WS, ROSEMBERG W, ET AL. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. 2nd. Ed. London: Churchill-Livingstone; 2000.
- SACKS H, BERRIR J, REITMAN D, ANCONA-BERK VA, CHALMERS T. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med*. 1987;316:450-455. <doi:10.1056/NEJM198702193160806>
- SCHULZ KF, CHALMERS I, HAYES RJ, ALTMAN DG. Empirical evidence of bias. *JAMA*. 1995;273:408-412. <doi:10.1001/jama.273.5.408>
- STERNE JAC, EGGER M, SMITH GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323:101-105. <doi:10.1136/bmj.323.7304.101>
- THE COCHRANE COLLABORATION. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*, 2011.

[https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)

THOMPSON SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated? *BMJ*. 1994;309:1351-1355. <[doi:10.1136/bmj.309.6965.1351](https://doi.org/10.1136/bmj.309.6965.1351)>

YOUNG HL. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. 2018;33:277-283. <[doi:10.3904/kjim.2016.195](https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195)>





# Nómina de autores

<b>ACHARD ALGORTA, ARTURO</b> .....	507	<b>ESPINOSA, ANA MARCELA</b> .....	1260
<b>AGUIRRE, JESÚS DANIEL</b> .....	1462	<b>FERNÁNDEZ, GLADYS ISABEL</b> .....	691
<b>AIELLO, HORACIO</b> .....	1650	<b>FERRONI, SILVIA M.</b> .....	2103
<b>ALONSO, VALERIA</b> .....	490	<b>FESCINA, RICARDO H.</b> .....	2245
<b>AMARO CHIRIBOGA, KARINA</b> .....	981	<b>FLEIDER, LAURA</b> .....	927
<b>ANDRADE, LAURA</b> .....	2034	<b>FORESTIERI, IGNACIO</b> .....	1198
<b>AVILA, NICOLÁS</b> .....	1720	<b>FORESTIERI, LUCRECIA</b> .....	350, 2093
<b>BARABINI, NORBERTO OSVALDO</b> .....	2269	<b>FORESTIERI, ORLANDO A.</b> 29, 62, 270, 321, 350, 546, 767	
<b>BASANTA, NICOLÁS A.</b> .....	1845	<b>FUCHNER, CARLOS</b> .....	47
<b>BELARDO, ALEJANDRA</b> .....	555	<b>GALARZA TABORDA, MAGALÍ</b> .....	555
<b>BENAVIDES OSORIO, NATALIA</b> .....	473	<b>GARRIGOS, ENRIQUE</b> .....	1176
<b>BIANCHI, FEDERICO</b> .....	882, 1040	<b>GIMÉNEZ, LUCAS</b> .....	1617
<b>BOLATTI, HÉCTOR</b> .....	1315	<b>GIORDANI, VALENTINA</b> .....	381
<b>BORNIA, MÓNICA BEATRIZ</b> .....	2131	<b>GOLIJOW, BENITO</b> .....	42
<b>BUSCAGLIA, ALEJANDRO</b> .....	2017	<b>GONZÁLEZ AYALA, SILVIA ELENA</b> .....	1884
<b>CAMPAÑA, HEBE</b> .....	1617	<b>GRILLI, MARIANO</b> .....	83, 191, 331
<b>CAMPOS FLORES, JESSICA LILIANA</b> .....	1351	<b>IGARZÁBAL, MARÍA LAURA</b> .....	1371
<b>CAPANDEGUI, CLAUDIA</b> .....	1232	<b>ISLA ORTIZ, DAVID</b> .....	1085
<b>CAPORALE, ANA JULIA</b> .....	2213	<b>KRAKOVER, RAQUEL ZULEMA</b> .....	777
<b>CAPORALE, LUIS ALFONSO</b> .....	2204	<b>LA ROSA, MAURICIO</b> .....	1811
<b>CASANOVA, PÍA</b> .....	639	<b>LEBRERO, MANUELA</b> .....	639
<b>CASTAÑO, ROBERTO</b> .....	882, 1040	<b>LEDE, ROBERTO LUIS</b> .....	2269
<b>CECCHINI, DIEGO MARTÍN</b> .....	1884	<b>LIBERATI, MARIELA L.</b> .....	1428
<b>CODONI, MARÍA JOSÉ</b> .....	882, 1040	<b>LLARULL, CAROLINA</b> .....	793
<b>CORTEZ, JUAN PABLO</b> .....	1006	<b>LLARULL, OSVALDO A.</b> .....	793
<b>COSTA GIL, JOSÉ ESTEBAN</b> .....	581	<b>LÓPEZ BETANCOURT, CARLOS E.</b> .....	1085
<b>COSTANZO, ROMINA</b> .....	831	<b>LÓPEZ BLANCO, ALDO</b> .....	981
<b>CURCIO, AGOSTINA</b> .....	2075	<b>LÓPEZ CAMELO, JORGE</b> .....	1617
<b>DALMASSO, AGUSTINA</b> .....	639	<b>LÓPEZ GALLARDO, GRACIELA</b> .....	2149
<b>DÁVILA LÓPEZ, KAREN</b> .....	981	<b>LÓPEZ, VALENTINA</b> .....	490
<b>DÍAZ, ESTEFANY</b> .....	396	<b>LUDMIR, JACK</b> .....	1811
<b>DREIZZEN, EDUARDO</b> .....	145	<b>MACCIÓ, JAVIER</b> .....	331
<b>ELENA, ALFONSO</b> .....	639	<b>MANSUR, JOSÉ LUIS</b> .....	758
<b>ENRIQUEZ, GABRIELA</b> .....	1720	<b>MASSI, MARÍA JOSÉ</b> .....	616
<b>ERMINI, MÓNICA</b> .....	1617		

<b>MAZZUCHELLI, EDUARDO</b> .....	429	<b>RUIZ, PAULA</b> .....	2163
<b>MEJÍAS, CAMILA</b> .....	331	<b>RUOTI COSP, MIGUEL</b> .....	1590
<b>MELLER, CÉSAR</b> .....	1650	<b>SAADI, JOSÉ M.</b> .....	1006
<b>MÉNDEZ, LUCÍA IRUPÉ</b> .....	2163	<b>SALAMIE, MICAELA F.</b> .....	1437
<b>MILITELLO, JÉSICA LUJÁN</b> .....	616	<b>SÄNGER, ILEANA</b> .....	831
<b>MINIG, LUCAS</b> .....	1176	<b>SARSOTTI, CARLOS</b> .....	831
<b>MONTEVECCHI, LUIGI</b> .....	2117	<b>SCAGLIA, HUGO E.</b> .....	208
<b>MONTIEL MORALES, FLORENCIA</b> .....	2143	<b>SERBER, NATALIA</b> .....	927
<b>MORALES, ELBA MIRTA ALICIA</b> .....	1689	<b>SETIEN, LORENA</b> .....	2196
<b>MORENO, ROMINA</b> .....	1226	<b>SOLER, CAROLINA</b> .....	2163
<b>MUÑOZ, HERNÁN</b> .....	1720	<b>SPINEDI, EDUARDO</b> .....	581
<b>ÑAÑEZ, MÓNICA LILIANA</b> .....	729	<b>SPINELLI, OSVALDO M.</b> .....	145
<b>OCAMPO, DOLORES</b> .....	280, 297	<b>STARINGER, JUAN CARLOS</b> .....	1138
<b>ODETTO, DIEGO</b> .....	1006	<b>STRASSER, GEORGINA</b> .....	2163
<b>OROZCO, MARÍA ALEJANDRA</b> .....	2196	<b>SZWARC, LUCILA</b> .....	2163
<b>ORTIZ LIZCANO, EDGAR IVÁN</b> ..	1797, 2224	<b>TABOADA, MARÍA VERÓNICA</b> .....	1226
<b>OTAÑO, LUCAS</b> .....	1650	<b>TATTI, SILVIO</b> .....	927
<b>PALERMO, GIMENA</b> .....	2163	<b>TERRONES, ANTONIO</b> .....	410
<b>PALERMO, MARIO S. F.</b> .....	1437, 1720	<b>TESTAGROSSA, LORENA</b> .....	507
<b>PÉREZ VILLENA, JOAN</b> .....	981	<b>URANGA IMAZ, MATÍAS</b> .....	1498
<b>PETRACCHI, FLORENCIA</b> .....	1399	<b>URANGA, ALFREDO</b> .....	1428, 1837
<b>PILNIK, SUSANA DELIA</b> .....	708	<b>URANGA, MERCEDES</b> .....	1437
<b>PRACILIO, HORACIO</b> .....	62	<b>VALENCIA JARAMILLO, VALDIMIR</b> .....	1498
<b>RAHMAN, GISEL</b> .....	280	<b>VALENTI, EDUARDO</b> .....	1351
<b>REPETTO, JULIETA</b> .....	1351	<b>VOTO, GERALDINE N.</b> .....	1845
<b>REYES, LILIANA GRACIELA</b> .....	1211	<b>VOTO, LILIANA SUSANA</b> .....	1845
<b>RODRÍGUEZ, MARÍA LAURA</b> .....	507	<b>ZEITUNE, MOISÉS GABRIEL</b> .....	1845
<b>ROSANOVA, MARÍA TERESA</b> .....	2269	<b>ZENCICH, DÉBORA</b> .....	331
<b>RUBINSTEIN, ANAHÍ</b> .....	280, 297		

ISBN 978-950-34-2194-9



ESTE LIBRO TERMINÓ DE COMONERSE EN NOVIEMBRE DE 2022

SE UTILIZARON LAS FUENTES FIRA SANS CONDENSED (TÍTULOS, DESTAQUES Y BIBLIOGRAFÍA), FIRA SANS  
CONDENSED LIGHT (CUERPO DEL TEXTO) E HIBISCUS (REMATE DE CAPÍTULO Y COLOFÓN)

