

Interciencia médica

Volumen 11, N° 2, abr - jun 2021



**revista
científica
de la Clínica
Internacional**

Interciencia médica

Revista Científica de la Clínica Internacional



Editor en Jefe

Dr. Milthon Mestanza Sáenz
Clínica Internacional. Lima, Perú

Comité editorial

Dr. Alfredo Guerreros Benavides
Dr. Pedro Ortiz Saavedra
Dr. José Tantaleán Dafieno
Dr. Sergio Ronceros Medrano
Dr. Luis Guerra Díaz

Diseño

A.M. Comunicación y Diseño

Contáctenos

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional.
Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima 01, Perú.
editorinterciencia@cinternacional.com.pe

Publicado en Lima, Perú

Autoridades de la Clínica Internacional

Dr. Alfredo Guerreros Benavides
Director Médico Corporativo

Dr. Carlos Wong Chu
Director Médico de Torre Hospitalaria de Sede San Borja

Dr. Carlos Farfán Tello
Director Médico de Sede Surco

Dr. José Amaya Chunga
Director Médico de Sede Lima

Dra. Gloria Lucia Uribe Trujillo
*Directora Médica de Torre Ambulatoria
de Sede San Borja*

Dra. Maybe Ramos Flores
Directora Médica de Medicentro San Isidro



SOBRE INTERCIENCIA MÉDICA

Interciencia médica es el órgano oficial de publicación científica de la Clínica Internacional. Sus páginas son de distribución gratuita y de libre acceso para toda la comunidad científica nacional e internacional, y pueden ser utilizadas para fines académicos y científicos, siempre que el autor sea citado.

El contenido de los artículos publicados en Interciencia médica pertenece exclusivamente a sus autores, y no expresa necesariamente la opinión de los miembros del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú
N° 2013-08028

Editado por: Clínica Internacional S.A.
Jirón Washington 1471, Lima 01. Lima, Perú.

Edición: Volumen 11, número 2, abril a junio 2021
Lima, junio 2021

Dismenorrea membranosa

Se conoce como dismenorrea membranosa a aquella menstruación que va acompañada de dolor intenso (dismenorrea), el cual cede luego de la expulsión del molde endometrial (membrana o tejido endometrial).⁽¹⁾

La primera descripción de dismenorrea membranosa fue formulada en 1760, por Giovanni Battista Morgagni, en su obra “De sedibus et causis morborum”. Allí se puede leer la primera descripción de dicha enfermedad. Morgagni describe a una mujer con menstruaciones dolorosas y que a la mitad de su ciclo menstrual expulsa una “concreción poliposa” del útero, que se asemeja a una membrana y que tiene la forma de una bolsa triangular pequeña.⁽²⁾

Champneys en 1891, en su libro “On painful menstruation” realiza una brillante descripción de esta enfermedad en 30 páginas dedicadas exclusivamente a tratar el tema en cuestión. Afirma entre otras cosas que la enfermedad podría ser más frecuente si indagáramos por la expulsión de membranas en aquellas mujeres que sufren de dismenorrea.⁽³⁾

La etiología es desconocida⁽⁴⁾. Se ha observado esta condición en:

- 1. Embarazo ectópico*
- 2. Después de la administración prolongada de progestágenos*
- 3. Como una condición idiopática*

Se ha sugerido que la formación del molde decidual (membranas) puede ser originado por el espasmo vascular en el miometrio y endometrio, lo que ocasiona necrosis y desprendimiento del tejido (membranas).

Se han descrito casos de dismenorrea membranosa después del uso de anticonceptivos orales e inyectables que contienen PROGESTAGENOS como gestodeno, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, levonorgestrel, norgestimato, drospirina, etonorgestrel y ciproterona. Además con el uso de HMG (gonadotrofina menopáusica humana)⁽⁵⁾

También se han descrito casos de dismenorrea membranosa en chimpancés.⁽⁶⁾

No hay consenso en relación al tratamiento, debido a la escasez de casos reportados, aunque se ha sugerido las siguientes medidas: Uso de andrógenos, antibióticos, analgésicos, legrado uterino o suspender el tratamiento.⁽⁷⁾

Debido a que la mayoría de casos reportados en los últimos años se deben al uso de progestágenos, la recomendación es suspender el progestágeno que causa la dismenorrea membranosa.⁽⁸⁾

Referencias bibliográficas:

- 1.- Pereyra P, Eyng C, Martins R, Menegassi J. Dismenorrea membranosa: uma doença esquecida. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(6):305-10
- 2.- Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. 3rd ed. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag; 1981. p. 139 - 41.
- 3.- Champneys F. On painful menstruation. London. H-K. Lewis. 1891, p.25-55.
- 4.- Appelbaum H. membranous Dysmenorrhea. A Complication of Treatment for Endometriosis. Obstetrics and Gynecology.2010; 16(2): 488-90.
- 5.- R. Pingili & W. Jackson: Decidual Cast. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics. 2008; 9(1)
- 6.- Solleveld H, Van Zwieten M. Membranous Dysmenorrhea in the Chimpanzee. J. med. Primatol. 1978; 7: 19-25.
- 7.- Rabinerson D y col. Membranous Dysmenorrhea: The forgotten entity. 1995; 85(5): 891-92.
- 8.- Omar H, Smith S. Membranous Dysmenorrhea: A Case Series. The Scientific World Journal. 2007; 7: 1900-1903

Correspondencia:

Milthon Mestanza Sáenz
Editor Revista Interciencia Médica
Av. Inca Garcilaso de la Vega 1420
Cercado de Lima
E-mail: editorinterciencia@cinternacional.com.pe

Comparación del cuestionario de Berlín y de la escala de somnolencia de Epworth en pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño

Esmeralda Rosario Solier De La Cruz^a

Manuel Cuadra López^b

Diana Mamani Acuña^c

RESUMEN

Introducción: La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno altamente prevalente, pero sub-diagnosticado y no tratado. Es necesario contar con una herramienta para la detección temprana de estos pacientes a fin de poder brindar el tratamiento adecuado y prevenir consecuencias graves. El Cuestionario de Berlín (QB) y la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) son dos instrumentos muy populares y aceptados ampliamente para la identificación de pacientes con AOS. **Objetivo:** Comparar el cuestionario de Berlín y la Escala de Somnolencia de Epworth en la detección de pacientes con AOS. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y comparativo entre enero y diciembre de 2019, en el servicio de otorrinolaringología de la Clínica Internacional. Se efectuó una encuesta para poder realizar la ESS y el QB. Posteriormente a todos los pacientes se les realizó una polisomnografía para determinar el diagnóstico de AOS mediante el índice de apnea hipopnea (IAH) y se calcularon las variables predictivas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), y la razón de verosimilitud (LR+/LR-). **Resultados:** Un total de 30 (50,8%) pacientes con AOS fueron diagnosticados con ESS y 54 (91,5%) pacientes con QB. El VPP para el QB fue de 98,2% versus 84,8% para la ESS, el VPN para el QB fue de 66,7% vs 16,2% para la ESS. El valor de LR + fue de 10,05 y LR - de 0,09 para el QB y el valor de LR + fue de 1,12 y LR - de 0,9 para la ESS. **Conclusión:** El QB es una herramienta de diagnóstico válida, confiable y más sensible para la detección de pacientes AOS en comparación con la ESS.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnea is a highly prevalent disorder, but underdiagnosed and untreated. It is necessary to have a tool for the early detection of these patients in order to provide adequate treatment and prevent serious consequences. The Berlin Questionnaire (BQ) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) are two very popular and widely accepted instruments for identifying patients with obstructive sleep apnea. **Objectives:** Compare the Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of obstructive sleep apnea. **Methods:** An observational, descriptive and comparative study was carried out between January and December 2019, in the otorhinolaryngology service of the International Clinic. A survey was carried out to be able to carry out the ESS and the QB. Subsequently, all patients underwent polysomnography to determine the diagnosis of obstructive sleep apnea using the apnea hypopnea index and the predictive variables of sensitivity, specificity, positive predictive value (VPP), negative predictive value (VPN), and the likelihood ratio (LR + / LR-). **Results:** A total of 30 (50.8%) patients with obstructive sleep apnea were diagnosed with ESS and 54 (91.5%) patients were diagnosed with QB. The VPP for the QB was 98.2% versus 84.8% for the ESS, the VPN for the QB was 66.7% versus 16.2% for the ESS. The LR positive value was 10.05 and LR negative 0.09 for the QB versus LR positive of 1.12 and LR negative of 0.9 for ESS. **Conclusions:** The QB is a valid diagnostic tool, reliable and more sensitive for the detection of obstructive sleep apnea patients compared to ESS.

Palabras clave: Cuestionario de Berlín, Escala de Somnolencia de Epworth, Apnea Obstructiva del Sueño, Sensibilidad, Especificidad.

Key words: Berlin Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale, Obstructive Sleep Apnea, Sensitivity, Specificity.

a. Médico Otorrinolaringólogo Servicio de ORL. Clínica Internacional-Sede San Borja

b. Médico Otorrinolaringólogo. Jefe del Departamento de Cirugía. Clínica Internacional

c. Médico Residente de Otorrinolaringología. Clínica Internacional.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha convertido en una condición médica común y se caracteriza por el colapso repetitivo de la vía aérea superior durante el sueño que conduce a hipoxia intermitente durante el sueño y somnolencia diurna excesiva⁽¹⁾. La prevalencia estimada de AOS oscila entre el 1,2% y el 28%, dependiendo de la región geográfica, el grupo étnico y la metodología del estudio⁽²⁾. Varios estudios basados en la población han reportado una asociación fuerte e independiente de AOS con consecuencias negativas tales como, hipertensión⁽³⁾, accidente cerebrovascular, diabetes⁽⁴⁾, disfunción neurocognitiva⁽⁵⁾, aumento de los riesgos de accidentes de tráfico⁽⁶⁾ y mayor riesgo de discapacidad laboral⁽⁷⁾. A pesar de los efectos serios a la salud de las personas de esta enfermedad, la AOS sigue siendo en gran medida sub-diagnosticada y sin recibir el tratamiento adecuado en los centros médicos⁽⁸⁾.

La polisomnografía convencional nocturna (PSG) es la prueba estándar para diagnosticar la presencia y gravedad de AOS⁽⁹⁾, y consiste en una técnica no invasiva que implica un monitoreo nocturno de varias variables fisiológicas que incluyen electroencefalografía, movimientos oculares, y tono muscular, así como esfuerzo respiratorio, flujo de aire, y saturación de oxígeno⁽¹⁰⁻¹¹⁾; este examen tiene costos elevados y requiere una infraestructura tecnológica especial con la que no se cuenta en muchas instituciones de salud a nivel local, con lo cual los pacientes tienen serias dificultades para acceder a ella, demorando el estudio y el tratamiento. Dada la alta morbilidad asociada a esta enfermedad, se requieren instrumentos que permitan identificar con rapidez a los individuos que pueden estar en riesgo de padecerlo. Por tales motivos, se han desarrollado herramientas sencillas, fáciles de aplicar y útiles que permiten detectar los pacientes en riesgo de presentar AOS tales como el Cuestionario de Berlín (QB) y la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS). Es importante tener en cuenta las limitaciones de estas

herramientas para poder escoger el instrumento indicado según lo que se desee evaluar⁽¹²⁾.

El objetivo del presente trabajo es comparar la ESS y el QB en la detección de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico y comparativo, se tomaron en cuenta para el estudio todos los pacientes adultos que acudieron a consulta médica del servicio de otorrinolaringología de la Clínica Internacional Sede San Borja entre enero y diciembre del 2019 con síntomas, signos e historia sugestiva de AOS y dispuestos a participar en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, riesgo de apnea obstructiva del sueño, ESS y QB realizados y con estudio de polisomnografía. Se excluyeron a aquellos pacientes con diagnóstico previo de AOS y que estén recibiendo tratamiento, así como pacientes con alteraciones psiquiátricas o que estén bajo tratamiento con psicofármacos. Se evaluaron parámetros de funciones vitales como presión arterial, medidas antropométricas como índice de masa corporal (IMC). Un IMC de 18.5 - 24.9 se consideró normal, 25 - 29.9 como sobrepeso, 30 - 34.9 como obeso y mayor de 35 como obeso mórbido. Se les realizó una encuesta para poder aplicar el cuestionario de Epworth y Berlín, y adicionalmente se les realizó una polisomnografía.

La escala de somnolencia de Epworth (ESS) es un cuestionario auto aplicado que consta de ocho preguntas para evaluar la propensión de somnolencia diurna en diversas situaciones, en esta prueba, se pide a los pacientes que califiquen, en una escala de 4 puntos (0-3), sus posibilidades habituales de quedarse dormido en ocho diferentes situaciones o actividades que experimenta la mayoría de los pacientes en su actividad diaria de rutina. El puntaje total de ESS es la suma de las 8 situaciones que pueden variar entre 0 y 24; los puntajes > 10 se asocian con somnolencia diurna

excesiva y se considera que tienen un alto riesgo de AOS (13). La ESS no es una herramienta de diagnóstico por sí misma, pero es muy útil para medir el estado de salud del sueño-vigilia de un individuo.

El cuestionario de Berlín es un instrumento donde hay diez preguntas separadas en tres categorías. La primera categoría involucra cuatro preguntas sobre el ronquido y una sobre episodios de apnea, la segunda categoría involucra tres preguntas sobre el cansancio y la somnolencia diurna incluyendo una sub pregunta acerca de la somnolencia mientras conduce un vehículo, la tercera y última categoría comprende dos preguntas sobre la historia de presión arterial alta ($> 140/90$ mmHg) e IMC mayor de $30 \text{ kg} / \text{m}^2$. Los resultados se basan en la respuesta de estas tres categorías. Las categorías 1 y 2 se consideran positivas si hay más de 2 respuestas positivas a cada categoría, mientras que la categoría 3 se considera positiva cuando hay información de presión arterial alta y/o un $\text{IMC} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$.

Los participantes del estudio son calificados como estar en “alto riesgo” de tener AOS si los puntajes son positivos para dos o más de estas tres categorías. Los participantes positivos en menos de 2 categorías se consideran de “bajo riesgo” para AOS⁽¹⁴⁾.

Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a polisomnografía nocturna en el laboratorio del sueño de HYPNOS PLUS usando un equipo digital de 32 canales, mediante electrodos de electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma de mentón, miembro inferior derecho y miembro inferior izquierdo, flujo de aire nasal, presión de flujo aéreo nasal, bandas para respiración torácica y abdominal; oximetría de pulso en dedo índice derecho; se realizó también grabación de video en forma simultánea bajo luz infrarroja. Mediante la polisomnografía, se calculó el índice de apnea-hipopnea (IAH) basado en el número total de episodios de apnea o hipopnea por

hora de sueño. La apnea se definió como el cese del flujo de aire ≥ 10 segundos; hipopnea se definió como una disminución en el flujo de aire combinado con disminución $\geq 4\%$ de la saturación de oxígeno. De acuerdo con los estándares internacionales los pacientes fueron catalogados con SAHOS si el IAH ≥ 5 , así mismo se clasificó la gravedad del AOS de acuerdo con el IAH: $\text{AHI} \geq 5$, $\text{AHI} \geq 15$, $\text{AHI} \geq 30$ ⁽¹⁵⁾.

Para el análisis estadístico se usó el Software SPSS versión 26, se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), y la razón de verosimilitud (LR^+ y LR^-). Evaluamos la capacidad discriminativa de los cuestionarios con la curva ROC (receiver operating characteristic). Se consideró diferencia significativa para un $p < 0.05$ (5%).

Resultados

Desde enero de 2019 a diciembre de 2019, fueron incluidos 70 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 44,59 años con una $\text{DS}=11,0$; 62 pacientes fueron de sexo masculino (88,6%) y 8 (11,4%) fueron de sexo femenino. Los datos demográficos cuantitativos y cualitativos fueron presentados en la tabla N°1. El IMC promedio 28.9 con una $\text{DS}=3.8$; cuando se hace el análisis de estratificación en base al IMC se encontró que 12 (17,1%) pacientes tenían un peso adecuado, 35 (50%) sobrepeso, 18 (25.7%) obesidad y 5 (7,1%) obesidad mórbida. En el estudio de la PSG se encontró que 11 (15,7%) pacientes tenían ausencia de AOS mientras que 59 (84.3%) tenían algún

Tabla 1
Datos Demográficos de los pacientes

Parámetro	N (%)	Media $\pm$ DS	Mínimo	Máximo
Sexo				
Masculino	62 (88,6)			
Femenino	8 (11,4)			
Edad	70	44,59 (11,0)	24	71
IMC	70	28,91 (3,82)	19,1	39,7
CC	70	41,18 (3,73)	31	50,5

DS: Desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, CC: circunferencia del cuello.

grado de AOS; la frecuencia de pacientes con AOS leve, moderado y severo fueron de 17 (24,3%), 25 (35,7%) y 17 (24,3%) respectivamente.

El número total de pacientes con riesgo alto para AOS por la ESS fue de 30 (50,8%), mientras que al utilizar el cuestionario de Berlín el total de pacientes con alto riesgo para AOS fue de 54 (91,5%), la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativo ($P = 0.0000$). Los resultados de los dos cuestionarios para la determinación de riesgo de AOS se presentan en la tabla N°2.

Tabla 2

Comparación entre cuestionarios de sueño entre paciente con OSA y sin OSA

Cuestionario de sueño	AOS (n=59) n (%)	NO AOS (n=11) n (%)	P
ESS			
Alto Riesgo (> 10)	30 (50,8)	5 (45,5)	0.743
Bajo Riesgo (< 10)	29 (49,2)	6 (54,5)	
Berlín			
Alto riesgo	54 (91.5)	1 (9,1)	<0,001
Bajo riesgo	5 (8.5)	10 (90,9)	

AOS: Apnea obstructiva del sueño.
ESS: Escala de somnolencia de Epworth

El cuestionario de Berlín tuvo una sensibilidad de 91,5% y especificidad de 90,9% en comparación con la ESS cuyos valores de sensibilidad y especificidad fueron de 50,8% y 54,5% respectivamente, el VPP para el cuestionario de Berlín fue de 98,2% vs 84,8% para la ESS, mientras que el VPN para el cuestionario de Berlín fue de 66,7% vs 16,2% para la ESS. El cuestionario de Berlín obtuvo un valor de LR positivo de 10,05 y un valor de LR negativo de 0,09; mientras que para la ESS se obtuvo un LR positivo de 1,12 y LR negativo de 0,9. Estos parámetros se presentan en la tabla N°3.

El área bajo la curva (AUC) para AOS en el cuestionario de Berlín fue de 0,912 (IC 95%) y para la ESS fue de 0,527 (IC 95%). Las curvas ROC para

los dos cuestionarios se ilustran en la Figura 1 y Figura 2.

Tabla 3

Parámetros predictivos para la Escala de Somnolencia de Epworth y cuestionario de Berlín en pacientes con OSA

Parámetro	ESS (%)	Berlín (%)
Sensibilidad	50,8	91,5
Especificidad	54,5	90,9
VPP	84,8	98,2
VPN	16,2	66,7
LR positivo	1,12	10,05
LR negativo	0,9	0,09

ESS: Escala de somnolencia de Epworth, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo; LR: razón de verosimilitud

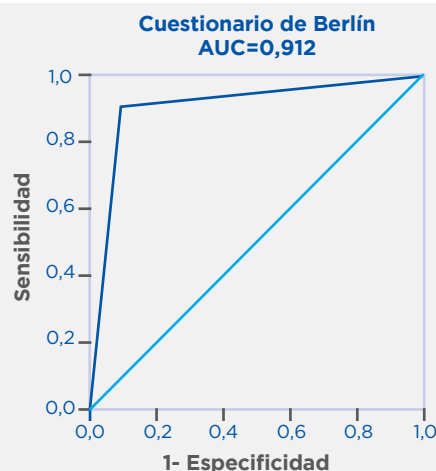


Figura 1. Curva ROC para el cuestionario de Berlín en pacientes con AOS (IAH ≥ 5)

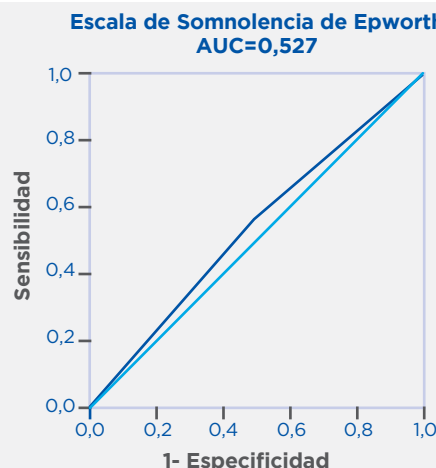


Figura 2. Curva ROC para la ESS en pacientes con AOS (IAH ≥ 5)

Discusión

En nuestro estudio comparamos las dos herramientas más utilizadas para la identificación de pacientes con riesgo de AOS, es decir la escala de somnolencia de Epworth (ESS) y el cuestionario de Berlín (QB), las cuales son sencillas de usar.

Ambos cuestionarios se aplicaron a todos los pacientes del estudio y las puntuaciones se compararon en base a los valores de IAH obtenidos por el estudio de polisomnografía, el cual es el estándar de oro para el diagnóstico de AOS.

Al evaluar los valores predictivos del cuestionario de Berlín y de la ESS para identificar a los pacientes con riesgo de AOS, fue el cuestionario de Berlín quien tuvo mayor sensibilidad y especificidad con valores de 91,5% y 90,9% respectivamente, siendo los valores de sensibilidad y especificidad para la ESS de 50,8% y de 54,5%. Dixit et al (1) en un estudio de 72 pacientes encontró una sensibilidad y especificidad para el cuestionario de Berlín de 71,11% y 85,18% respectivamente, mientras que la sensibilidad y especificidad encontrada para la ESS fue de 31% y 88,88%. En otro estudio publicado por Madhavan et al (18) en una muestra de 55 casos encontró una sensibilidad y especificidad de 68,6% y 50% respectivamente mientras que para el cuestionario de Berlín esos valores fueron de 92,2% y 50% para el diagnóstico de AOS. Amra et al (11) en un estudio realizado con una muestra de 400 casos encontró una sensibilidad de 86,42% y especificidad de 52,94% para el cuestionario de Berlín y una sensibilidad de 59% y especificidad de 76,47 % para la ESS. Ulasli et al (19) en una población de 1450 pacientes encontró una sensibilidad de 73% y una especificidad de 44% para el cuestionario de Berlín y para la ESS la sensibilidad fue de 46% y la especificidad 60%. Podemos observar que en nuestro estudio se encontró una alta sensibilidad y especificidad para el cuestionario de Berlín, dichos valores predictivos son semejantes a los encontrados por Saleh et al (20) el cual encontró una sensibilidad de 97% y

especificidad de 90%, mientras que los valores de sensibilidad y especificidad para la ESS es bastante baja si la comparamos con el cuestionario de Berlín, sin embargo, dichos valores son encontrados en varios trabajos (19, 21,22,23).

En relación con el VPP y VPN del cuestionario de Berlín los valores fueron de 98,2% y 66,7% respectivamente, mientras que esos valores para la ESS fueron de 84,8% y 16,2% respectivamente. Estos valores difieren de los encontrados por Amra et al (11) quien encontró un VPP de 97,64% y VPN de 14,75% para el cuestionario de Berlín y un VPP de 98,26% y VPN de 7,64% para la ESS, mientras que Dixit et al (1) encontró un VPP de 82,3% y un VPN de 43,6% para la ESS mientras que los valores de VPP y de VPN para el cuestionario de Berlín fueron de 88,8% y 63,8% respectivamente. Saleh et al (20) también encontró valores del VPP de 96% y VPN de 93% para el cuestionario de Berlín mientras que Pataka et al (22) encontró un VPP de 9,1% y VPN de 83,6% para la ESS.

Los valores encontrados para el LR positivo de 10,05 y LR negativo de 0,09 para el cuestionario de Berlín nos indica que es altamente relevante para un cambio en la conducta clínica, mientras que para la ESS los valores obtenidos son de mala utilidad siendo el LR positivo 1,12 y LR negativo de 0,9. Los valores de LR positivo son superiores a los encontrados por Amra et al. Con relación al área bajo la curva ROC el valor obtenido para el cuestionario de Berlín fue de 0,912, superior al encontrado por Amra et al que encontró un valor de 0,76. El área bajo la curva la ESS fue de 0,527, muy inferior si se compara con el obtenido con el cuestionario de Berlín, inclusive los hallazgos de Amra et al encontró un valor de 0,69.

Los pacientes en su mayoría son remitidos con alguna sospecha de AOS por sus síntomas a la Clínica Internacional donde funciona el programa de Roncopatía y Apnea del Sueño, este estado preseleccionado de la población probablemente afecte nuestros hallazgos.

Conclusiones

Existe la necesidad de pruebas altamente sensibles y precisas para la detección de pacientes con riesgo de AOS. Considerando nuestro estudio el cuestionario de Berlín es una prueba que demostró ser muy confiable y preferible en comparación con la ESS para la determinación de riesgo de AOS en nuestra población.

Sin embargo, es necesario realizar estudios con mayor población e incluyendo población general para ratificar los hallazgos obtenidos.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Bibliografía

- Dixit R, Verma S, Pawar KS. Screening for obstructive sleep apnea using Epworth Sleepiness score and Berlin Questionnaire: Which is better? *Indian J Respir Care* 2018; 7:33-6.
- Chiu H-Y, Chen P-Y, Chuang L-P, Chen N-H, Tu Y-K, Hsieh Y-J, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic Accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-Bang, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-analysis, *Sleep Medicine Reviews*. 2017; 36: 82-95.
- Mashaqi S, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *J Clin Sleep Med*. 2019 Sep 6. pii: jc-18-00726.
- Hirotsu C, Haba-Rubio J, Andries D, Tobback N, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Heinzer R. Effect of three hypopnea scoring criteria on OSA prevalence and associated comorbidities in the general population. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):183-194
- Quan SF; Chan CS; Dement WC; Gevins A; Goodwin JL; Gottlieb DJ; Green S; Guilleminault C; Hirshkowitz M; Hype PR; Kay GG; Leary EB; Nichols DA; Schweitzer PK; Simon RD; Walsh JK; Kushida CA. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *SLEEP* 2011;34(3):303-314
- Sergio Garbarino, Ottavia Guglielmi, Claudio Campus, Barbara Mascialino, Domenico Pizzorni, Lino Nobili, Gian Luigi Mancardi, Luigi Ferini-Strambi. Screening, diagnosis, and management of obstructive sleep apnea in dangerous-goods truck drivers: to be aware or not? *Sleep Med*. 2016; 25: 98-104.
- Cuadra M, Solier E. et al. Apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo de discapacidad laboral. *Interciencia RCCI*. 2014;5(2):67-77.
- Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1865-71.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
- Babak Amra, Behzad Rahmati, Forogh Soltaninejad and Awat Feizi. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Medical Journal*. 2018, 33 (3): 184-192
- Amra B, Javani M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, et al. Comparison of Berlin questionnaire, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scale for diagnosing obstructive sleep apnea in Persian patients. *Int J Prev Med*. 2018; 9:28
- Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) using measurement instruments such as scales and mathematical formulas. *Rev. Fac. Med*. 2017;65: 87-90.
- E. Rosales-Mayor, J. Rey de Castro, L. Huayanay, K. Zagaceta. Validation and modification of the Epworth Sleepiness Scale in Peruvian population *Sleep Breath*. 2012; 16:59-69
- I. Polanía-Dussan, F. Escobar-Córdoba, J. Eslava-Schmalbach, N. Netzer. Colombian validation of the Berlin questionnaire. *Rev. Fac. Med*. 2013 61(3): 231-238.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343
- Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin questionnaire to predict obstructive sleep apnea in the general population. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):427-432
- A. Costa Faria, C. Henrique da Costa, R. Rufino. Sleep Apnea Clinical Score, Berlin Questionnaire, or Epworth Sleepiness Scale: which is the best obstructive sleep apnea predictor in patients with COPD? *International Journal of General Medicine*. 2015;8: 275 - 281.
- Madhavan C, Das S, Suganthi B, Kisku KH. The Berlin questionnaire is a more sensitive tool than the Epworth Sleepiness Scale for screening obstructive sleep apnea. *Int J Biomed Res*. 2016; 7:122-124.
- Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S and Unlu M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014; 8:292-296.
- Saleh AB, Ahmad MA, Awadalla NJ. Development of Arabic version of Berlin questionnaire to identify obstructive sleep apnea at risk patients. *Ann Thorac Med* 2011. Oct; 6(4):212- 216.
- Prasad KT, Sehgal IS, Agarwal R, Nath Aggarwal A, Behera D, Dhooria S. Assessing the likelihood of obstructive sleep apnea: a comparison of nine screening questionnaires. *Sleep Breath*. 2017 Dec; 21(4):909-917.
- Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med*. 2014 Jul;15(7):776-781.
- Vana KD, Silva GE, Goldberg R. Predictive abilities of the STOP-Bang and Epworth Sleepiness Scale in identifying sleep clinic patients at high risk for obstructive sleep apnea. *Res Nurs Health*. 2013 Feb; 36(1):84-94.

26. Fadda GL, Rosso S, Aversa S, Petrelli A, Ondolo C, Succo G. Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(4):244-251.
27. Mokhasanavisu VJP, Singh R, Balakrishnan R, Kadavigere R. Ethnic Variation of Sinonasal Anatomy on CT Scan and Volumetric Analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 71: 2157-2164.
28. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology.* 1987;163(3):769-775.
29. KEROS P. On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1962; 41: 809-13.

Correspondencia:

Esmeralda Rosario Solier De La Cruz.
Dirección: Av. Guardia Civil 433. San Borja.
Código Postal 15036.

E-mail: esolierdelacruz@hotmail.com

Síndrome metabólico asociado a deterioro cognitivo en adultos mayores del Hospital Centro Naval del Perú.

María Alexandra Burgos Quiñe^a
Henry Nelson Mormontoy Calvo^b

RESUMEN

Objetivos: Evaluar asociación entre el síndrome metabólico y deterioro degenerativo en paciente adulto mayor en el Centro Medico Naval del Perú durante los años 2010-2015. **Materiales y métodos:** Es un estudio tipo cohorte y retrospectivo en donde se analiza una fuente secundaria de una base de datos del Instituto de Envejecimiento de la Universidad de San Martín de Porres (CIEN) y se realizó el análisis descriptivo mediante el software SPSS versión 25. **Resultados:** La edad promedio que tenían los pacientes al momento del estudio fue de 74.6 años. El sexo femenino representó el 72.9% del total. El 64.3% tienen ausencia de síndrome metabólico y el 91.4% no tuvieron deterioro cognitivo según la escala de Pfeiffer. A determinar la asociación entre las variables síndrome metabólico y deterioro cognitivo en la población de estudio se establece que no existe asociación significativamente estadística ($p=0.098$). **Conclusión:** El síndrome metabólico no es frecuente en la población adulto mayor y no se asocia al desarrollo del deterioro cognitivo, sin embargo, existe algunas asociaciones en sus patogénesis por lo que se fomenta el desarrollo de futuras investigaciones para poder correlacionarlas.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between metabolic syndrome and cognitive impairment in elderly patients at the Naval Medical Center of Peru during the years 2010-2015. **Materials and methods:** It is a cohort and retrospective study in which a secondary source from a database of the Institute of Aging of the University of San Martín de Porres (CIEN) is analyzed and the descriptive analysis was carried out using SPSS version 25 software. **Results:** The average age of the patients at the time of the study was 74.6 years. The female sex represented 72.9% of the total. 64.3% have an absence of metabolic syndrome and 91.4% do not have cognitive impairment measured according to the Pfeiffer scale. To determine the association between the variables metabolic syndrome and cognitive impairment in the study population, it was established that there was no statistically significant association ($p = 0.098$). **Conclusions:** The metabolic syndrome is not frequent in the elderly population and is not associated with the development of cognitive impairment, however, there are some associations in its pathogenesis, which is why the development of future research is encouraged to be able to correlate them.

Palabras clave: Síndrome metabólico, disfunción cognitiva, anciano, geriatría.

Key words: Metabolic syndrome, cognitive dysfunction, elderly, geriatrics.

a. Interna de Medicina, Universidad de San Martín de Porres – Clínica Internacional
b. Instituto Nacional de Salud- Universidad de San Martín de Porres

Introducción

En el 2015 según el Instituto de Estadística e Informática (INEI), la esperanza de vida en el Perú se estimó en un promedio de 74 a 78 años⁽¹⁾. Las probabilidades se acrecientan de padecer múltiples afecciones o deterioros conjuntamente al aumentar la edad; Sin embargo, muchas de las cuales son prevenibles y con un tratamiento temprano se puede evitar un aumento de la carga de la enfermedad, evitando así una discapacidad temprana.⁽²⁾

A pesar que la problemática afecta principalmente a los adultos mayores, según la OMS no forma parte del cuadro evolutivo normal del envejecimiento. La pérdida de la masa magra, el deterioro de las arterias, el incremento de la presión sistólica y/o diastólica, pérdida estructural de tejidos, sedentarismo, depresión, reducción de la resistencia a la insulina por un incremento de glucosa, aumento de triglicéridos forma parte de los principales motivos de consulta acorde uno envejece y esta se ve manifestada en todos los órganos y sistemas, incluido el SNC.^{(2) (3) (4)}

El síndrome metabólico se incrementa conforme la edad y es más frecuente en mujeres.^{(2) (5)} Los especies de oxígeno reactivas son causantes del estrés celular producto de los cuales es la muerte celular, lo cual contribuye a la patogénesis de las alteraciones vasculares lo cual incrementa el proceso bioquímico de presentar síndrome metabólico.^{(2) (5)} Existe entre la patogénesis una hipoperfusión tisular conjuntamente de formación de amiloide en pacientes con resistencia a la insulina⁽⁴⁾, siendo estos mecanismos compartidos con el trastorno neurodegenerativo como la demencia ^{(2) (5)}

En las enfermedades neurodegenerativas el aumento de radicales libres produce alteración estructural conllevando a una muerte celular. ^{(2) (6)}. El proceso no está completamente explicado y ha sido motivos de múltiples estudios hasta la fecha para dirigir un tratamiento eficaz. ^{(2) (5)}

Uno de los riesgos asociados a desarrollar trastornos neurodegenerativos son la resistencia a la insulina, hiperglicemia en ayunas y alteración del metabolismo de la

glucosa en comparación de pacientes con características metabólicas ideales ^{(5) (7)}

La brecha de la asociación entre síndrome metabólico y trastornos neurodegenerativos está abierta y será motivo del siguiente estudio expuesto.

El Estudio

El tipo de estudio es descriptivo transversal que se realizó fue un análisis secundario de una base de datos obtenida por el Centro de Investigación del Envejecimiento (CEIN) de la universidad San Martín de Porres, de 70 pacientes adulto mayor atendidos en el servicio de geriatría del Centro Médico Naval del Perú realizado durante los años 2010-2015, El estudio original fue ejecutado en la Provincia Constitucional del Callao, en Lima, Perú.

Para el presente estudio no se realizó el cálculo del tamaño muestral, en su lugar usamos los datos de la base de datos correctamente llenados, no se evidenciaron datos perdidos. Sin embargo, se utilizó para el análisis y procesamiento el software SPSS y se presentó los resultados en tablas para evaluar las frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión; para determinar la asociación entre síndrome metabólico y deterioro cognitivo se utilizó la prueba de chi cuadrado con un intervalo de confianza al 95%.

En cuanto a los resultados, en la Tabla 1, se observa que el 40% tienen de 65 a 74 años, el 72.9% son mujeres, el 44.3% han alcanzado un nivel de instrucción de secundaria, el 80% proceden de Lima y Callao, el 44.3% son casados, el 48.6% tienen un IMC de 24-27 y el 91.4% no tienen deterioro cognitivo en la Escala de Pfeiffer.

Tabla 1

Características sociodemográficas de la población.

		n=70	(%)
	(X±DS)	74.61±7.74	
Edad	60-64	8	(11.4)
	65-74	28	(40.0)
	75-84	26	(37.1)
	85+	8	(11.4)
Sexo	Femenino	51	(72.9)
	Masculino	19	(27.1)
Nivel de Instrucción	Analfabeta	1	(1.4)
	Primaria	9	(12.9)
	Secundaria	31	(44.3)
	Superior	29	(41.4)
Lugar	Lima y Callao	56	(80)
	Provincia	14	(20)
Estado civil	Soltero	15	(21.4)
	Casado	31	(44.3)
	Viudo	19	(27.1)
	Divorciado/ Separado	5	(7.1)
	(X±DS)	26,36±4,35	
IMC	≤23	14	(20)
	24-27	34	(48.6)
	28-31	12	(17.1)
	32+	10	(14.3)
Deterioro cognitivo	Ausente	64	(91.4)
	Leve	5	(7.1)
	Moderado	1	(1.4)

En la Tabla 2, se observa que el 64.3% tienen ausencia de síndrome metabólico y el 91.4% no tienen deterioro cognitivo medido según la escala de Pfeiffer.

Tabla 2

Frecuencia del síndrome metabólico y el deterioro cognitivo en la población.

Presencia de las variables Síndrome Metabólico y deterioro cognitivo en la población de estudio

	Frecuencia n=70	(%)
Síndrome Metabólico	74.61±7.74	
Ausencia	45	64.3
Presencia	25	35.7
Deterioro cognitivo	26	(37.1)
Ausente	64	91.4
Leve	5	7.1
Moderado	1	1.4

En la Tabla 3, Se observa que del total de los pacientes que no tienen deterioro cognitivo, el 67.1% no tienen síndrome metabólico, asimismo, del total de los que tuvieron deterioro cognitivo el 66,7% presentaron síndrome metabólico. A determinar la asociación entre las variables síndrome metabólico y deterioro cognitivo en la población de estudio se establece que no existe asociación significativamente estadística ($p=0.098$, IC=95%). Por lo tanto no se puede rechazar la hipótesis nula.

Tabla 3

Análisis de la asociación bivariada

Asociación entre Síndrome metabólico y deterioro cognitivo

Características	Deterioro Cognitivo		P
	Ausente n=64(%)	Presente n=6 (%)	
Síndrome Metabólico			
Ausencia	43 (61.4)	2 (2.85)	0.098
Presencia	21 (30)	4 (5.71)	

Discusión

En este estudio se observó que la edad de los participantes varía desde 60 hasta más de 85 años, siendo las más frecuentes el grupo conformado por 65-74 años, el riesgo para padecer un deterioro cognitivo aumenta conforme la edad desde los 60, y la probabilidad se duplica cada 5 años hasta los 85 años⁽⁸⁾. Por ende, al tener una población donde recién se puede evaluar el riesgo, es factible que dentro de la misma no exista un deterioro cognitivo manifestado. En cuanto al sexo, los estudios no son concluyentes por la diversidad de resultados expuestos (9). Otra variable a estudiar es el nivel de instrucción donde se observó el grosso de la población estaba dentro de nivel de secundaria y superior, esto permite tener una reserva neuronal actuando como efecto protector ante un deterioro cognitivo, así como lo es el lugar de procedencia puesto que se asocian mejores condiciones de vida, mayor acceso a los servicios de salud y menor índice de depresión⁽¹⁰⁾.

Según Pedraza-Linares, et al estado civil no está asociado como factor neuroprotector.⁽¹¹⁾ y también el

IMC más frecuente en la población de estudio es el comprendido por 24-27 lo cual no demuestra asociación debido a que un IMC <25 aumenta el riesgo de progresión y aparición a demencia⁽¹¹⁾.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar si existe asociación entre síndrome metabólico y deterioro cognitivo en la población adulto mayor. Se encontró que, de 70 participantes, en las cuales siendo el 64.3% que tienen ausencia de síndrome metabólico y el 91.4% no tienen deterioro cognitivo no existe asociación estadísticamente significativa.

Estos resultados son similares al estudio realizado en Chile, el año 2019 por Dr. Pedro Olivares-Tirado en donde se realizó un estudio descriptivo de 1981 participantes de una encuesta ENS-2016/2017 donde se concluyó que el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad central no serían parte de los factores de riesgo de deterioro cognitivo leve (DCL) sin embargo, estos resultados no tuvieron significación estadística.⁽¹²⁾ y el estudio realizado en Bogotá por Olga Lucía Pedraza y colaboradores donde se realizó un caso corte transversal con 1263 participantes adulto mayor donde también se concluyó que los síndromes metabólicos con excepción de sus factores de hipertensión no demostraron tener asociación con el deterioro cognitivo.⁽¹³⁾

Sin embargo, debido a su estrechez en factores de su patogénesis asociados⁽¹⁴⁾ se deberá realizar futuras investigaciones para determinar asociaciones y poder dirigir intervenciones preventivas específicas y terapéuticas oportunas con el fin de disminuir la prevalencia de enfermedades degenerativas tan temidas que se encuentran mientras se avance en edad.

Como limitaciones se encuentran la falta de más variables para establecer un mayor análisis, además no cuenta con aleatoriedad puesto que es un análisis de fuente secundaria.

Conclusión:

El síndrome metabólico no es frecuente en la población adulto mayor pero no se asocia al desarrollo del deterioro

cognitivo, además de existir asociaciones intermedias por lo que se fomenta el desarrollo de futuras investigaciones para poder correlacionarlas.

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

Financiación

El estudio no conto con financiamiento puesto que se utilizó una base de datos ya existente.

Bibliografía

1. Custodio N. Vivir con demencia en Perú: ¿El sistema de salud está enfrentando la sobrecarga? *Rev Neuropsiquiatr.* 4 de abril de 2016;79(1):1.
2. Catalá MTC. Factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo : prevención desde la oficina de farmacia. :365.
3. El número de personas que padecen demencia se triplicará en los próximos 30 años [Internet]. World Health Organization. [citado 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>
4. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Nielsen HB, Brix S, Karsdal MA, et al. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cognitive Dysfunction: Does Your Metabolic Profile Affect Your Brain? *Diabetes.* julio de 2017;66(7):1957-63.
5. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol.* abril de 2016;73(4):456-63.
6. Hwang L-L, Wang C-H, Li T-L, Chang S-D, Lin L-C, Chen C-P, et al. Sex differences in high-fat diet-induced obesity, metabolic alterations and learning, and synaptic plasticity deficits in mice. *Obes Silver Spring Md.* marzo de 2010;18(3):463-9.
7. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis.* 10 de marzo de 2015;6(2):109-20.
8. Luck T, Riedel-Heller SG, Luppa M, Wiese B, Wollny A, Wagner M, et al. Risk factor for incident mild cognitive impairment-results from the german study of ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:260-72
9. Petersen RG, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2010;75:889-97.
10. Baldeón Martínez FP. Variables sociodemográficas asociadas a la depresión del adulto mayor peruano en el año 2017 [Tesis de Bachiller]. Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma; 2019
11. Olga Lucia Pedraza-Linares, Maria Isabel Cedeño-Izquierdo, et al. Progresión del deterioro cognitivo y su relación con factores de riesgo modificables en una cohorte de adultos. *Acta Med (Colombia)* 2019;44 (2):c66-74
12. Pedro Olivares-Tirado. Deterioro Cognitivo y Trastornos Metabólicos en Adultos Mayores. Departamento de Estudios y Desarrollo, 2020.
13. Olga Lucia Pedraza, Helen Johana Perilla, et al. Deterioro cognitivo y factores de riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de adultos de Bogotá. *Acta Neurol Colomb.* 2016;32 (2): 91-99
14. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, Okonkwo OC, Johnson SC, Xu G, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obes Silver Spring Md.* julio de 2013;21(7):1313-20.

Correspondencia:

María Alexandra Burgos Quiñe
 Universidad San Martín de Porres
 Interna de Medicina de clínica Internacional

E-mail: mariale.bq.20@gmail.com

Endometriosis

Dr. Carmen Rosa Osorio Torres^a

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad de nuevos conceptos; en su definición, diferenciando sus tres fenotipos de presentación: Endometriosis Superficial, Endometrioma ovárico y Endometriosis Profunda; en su diagnóstico, poniendo en valor la sintomatología y sinología clínica en el paciente aunados con el Ultrasonido vaginal y Resonancia magnética de Pelvis los cuales permiten llegar a el sin que sea imprescindible una laparoscopia diagnostica, antes considerada el standard de oro; en su clasificación, agregándose la Clasificación EFI (Endometriosis Fertility Index) a la Clasificación de ASRM; así como en su Manejo, el cual se propone sea acorde con la edad del paciente y sus prioridades reproductivas, que incluyen el manejo del componente inflamatorio y hormonal mediante AINES y Anticonceptivos orales, el manejo quirúrgico oportuno y completo mediante una cirugía laparoscópica, así como los tratamientos de Reproducción asistida. En pacientes con infertilidad, los tratamientos de reproducción asistida pueden ser prioritarios y previos a la cirugía laparoscópica.

Abstract

Endometriosis is a disease of new concepts; in its definition, differentiating its three presentation phenotypes: Superficial Endometriosis, Ovarian Endometrioma and Deep Endometriosis; in its diagnosis, putting in value the symptomatology and clinical symptoms in the patient combined with the vaginal ultrasound and magnetic resonance of the pelvis, which allow reaching it without a diagnostic laparoscopy being essential, previously considered the gold standard; in its classification, adding the EFI Classification (Endometriosis Fertility Index) to the ASRM Classification; as well as in its Management, which is proposed to be in accordance with the age of the patient and their reproductive priorities, which include the management of the inflammatory and hormonal component through NSAIDs and oral contraceptives, the timely and complete surgical management through laparoscopic surgery- pica, as well as assisted reproduction treatments. In patients with infertility, assisted reproduction treatments can be a priority and prior to laparoscopic surgery.

Palabras clave: Endometriosis e infertilidad, adenomiosis, endometrioma, preservación de la fertilidad.

Key words: Endometriosis and infertility, adenomyosis, ovarian endometriotic, fertility preservation.

a. Medico Ginecoobstetra - Unidad de Fertilidad de Clínica Internacional.

Introducción

La endometriosis, es una enfermedad que se caracteriza por la implantación del endometrio eutópico, sensible a estrógeno, por fuera del útero. Es de gran interés en la actualidad por sus consecuencias clínicas de gran trascendencia: la dismenorrea severa, las masas anexiales características e Infertilidad.

La dismenorrea, es una afección muy frecuente en la mujer. que se inicia la mayoría de veces desde la adolescencia con molestias somáticas y cambios en el estado de ánimo, así como su comportamiento de gran repercusión en las actividades de la mujer a lo largo de su vida que afectan su calidad de vida con el coste económico correspondiente por lo cual debe ser visualizado como un importante problema de salud pública.

Las masas anexiales, llamadas endometriomas ováricos, presente en el 50% de los casos, nos abre otra gran ventana a otras repercusiones, dado su condición de marcador de endometriosis profunda. Adicionalmente, un 25-40% de mujeres con infertilidad tienen endometriosis y un 25 % de pacientes que reciben tratamientos de FIV sufren endometriosis⁽⁹²⁾.

El conocimiento de los nuevos enfoques en su diagnóstico gracias al ultrasonido y Resonancia magnética, así como el uso racional del diagnóstico quirúrgico laparoscópico antes considerado el estándar de oro aunado a nuevas alternativas de tratamiento médico y de Reproducción asistida, nos abren nuevos horizontes para un manejo personalizado y acorde a las expectativas de la paciente para un mejor resultado reproductivo.

Definición y prevalencia

La endometriosis es una enfermedad heterogénea, crónica, inflamatoria, hormonal, inmune y sistémica.⁽¹⁾ Se le denomina heterogénea por sus diversas formas de presentación, con sus tres diferentes fenotipos: Endometriosis Peritoneal superficial (SUP), Endometrioma ovarico (OMA), Endometriosis

infiltrativa profunda (DIE) y también asociada con Adenomiosis en el 30 % de pacientes⁽¹⁾. Y Se le denomina crónica, por su alta tasa de recurrencia de síntomas aún en pacientes que fueron tratadas quirúrgicamente. La recurrencia de endometriosis fue estimada en 21.5 % después de 2 años y 40-50% después de 5 años de haber recibido algún tratamiento médico o quirúrgico^(94,95). Así también en un estudio de seguimiento por 7 años luego del tratamiento quirúrgico, la tasa de re operación se incremento en el transcurso del tiempo desde la cirugía inicial.⁽⁹⁶⁾ Por estas razones hoy se considera que existe un curso natural de la enfermedad.⁽²⁵⁾

La endometriosis afecta 6-10% de mujeres en edad reproductiva. Se encuentra presente en un 25-40% de mujeres que presentan infertilidad, aunque otras casuísticas la describen en el 50 % de los casos (92,93) y 71-87 % de mujeres que presentan dolor pélvico crónico.⁽²⁵⁾

Fenotipos

La endometriosis Superficial, se caracteriza por la presencia de lesiones endometriales en el peritoneo superficial de la cavidad pélvica⁽¹⁾.

El Endometrioma ovárico (OMA), se presenta como una tumoración quística del ovario, que contiene tejido Endometrial ectópico que se introduce y crece dentro de el⁽¹⁾. Es considerado un importante marcador de severidad de endometriosis infiltrativa profunda.⁽²⁾

Puede encontrarse en un 17-44 % de mujeres con endometriosis⁽³⁾. Es bilateral en el 30-50 % de los casos.⁽⁹⁷⁾

La endometriosis infiltrativa profunda (DIE), es aquella que se presenta con lesiones endometrióticas por debajo del peritoneo superficial con una profundidad mayor de 5 mm como el ligamento uterosacro o aquellas que infiltran la capa muscular propia de los órganos que se encuentran alrededor del útero, como por ejemplo la vejiga, intestino con y sin oclusión, así como el uréter, con y sin ureterohidronefrosis^{(1) (4)}.

Es conocido también que la endometriosis tiene una localización extra genital, entre ellos la pleura, diafragma o en el ombligo.⁽⁵⁾

La Adenomiosis, otra variedad de la endometriosis, está caracterizada por la presencia de glándulas y estroma endometrial heterópico en el miometrio así como una reactiva fibrosis del tejido circundante de las células musculares del miometrio. Ambas enfermedades se presentan en más de 80 % de pacientes⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾. Los estudios de imágenes nos demuestran la mayor frecuencia de endometriosis infiltrativa profunda en estas pacientes y a su vez su mayor relación y asociación con los endometriomas ováricos⁽⁸⁾

Múltiples teorías explican cómo se desarrolla la Adenomiosis. La teoría más aceptada es que la adenomiosis se origina de la invaginación de la capa basal del endometrio dentro del miometrio (teoría de Cullen). Otras teorías consideran que la invaginación de la capa basal del Endometrio podría continuar a lo largo del sistema linfático intramiometrial así como que el proceso metaplasico que se inicia desde tejido Endometrial ectópico intramiometrial es producido de novo⁽⁹⁾. Recientes estudios genéticos moleculares también proponen que la Adenomiosis es derivada clonalmente de la basal del Endometrio^{(6) (12)}.

Los datos epidemiológicos incluyen que aproximadamente el 80 % de los casos son mujeres mayores de 40-50 años mientras que el 20% ocurre en mujeres menores de 40 años.

Los síntomas más frecuentes son menorragia (50 %), dismenorrea (30 %) y metrorragia (20 %). La dispareunia también puede ser considerada (11). Los síntomas más severos se presentan en las mujeres de mayor edad mientras que un tercio de los casos son completamente asintomáticos.

La Adenomiosis puede ser difusa y focal. La adenomiosis focal en la capa externa del miometrio (FAOM), se asocia a Infertilidad Primaria. Un estudio transversal realizado con 496 pacientes en un hospital universitario demostró la significativa asociación de

la FAOM con Infertilidad Primaria. En dicho estudio el diagnóstico por RMI fue realizado por radiólogos senior. Dicha asociación no se encontró con la Adenomiosis difusa.⁽¹⁰⁾

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico de endometriosis, es esencial la anamnesis detallada. Son síntomas característicos la dismenorrea primaria, la mayoría de veces severa con efectos negativos en sus actividades diarias, llegando incluso al ausentismo escolar. Dolor cíclico bajo, que empeora con el ciclo menstrual⁽¹⁾⁽¹³⁾. Tiene poco o ningún efecto favorable con los medicamentos AINES asociados o no a anticonceptivos orales.^{(14) (15)}. Concomitantemente puede presentarse con síntomas como disquezia, disuria durante la etapa menstrual⁽¹⁶⁾, dispareunia y sangrado vaginal abundante.

Se describe en algunos casos un síndrome de fatiga crónica, acompañado de dolor, insomnio, depresión y stress ocupacional⁽¹⁷⁾

Al examen clínico son frecuentes las siguientes anomalías que deben ser exploradas: lesiones vaginales azuladas en el fórnix vaginal, nódulo sensitivo palpable o engrosamiento en el tercio superior de la pared posterior vaginal que incluye los ligamentos uterosacros o fondo de saco vaginal, masas anexiales palpables, útero retroverso fijo y doloroso a su movilización. Sin embargo, algunas veces este examen puede ser normal o imposible de realizar si se trata de una adolescente o una mujer que no ha iniciado su vida sexual^(1,18,19)

El ultrasonido Transvaginal (TVUS) y la Resonancia magnética de pelvis (MRI) son los exámenes más adecuados para el diagnóstico de endometriosis en sus dos formas: OMA y DIE así como para el diagnóstico de Adenomiosis^{(20) (21) (22)}. La endometriosis superficial peritoneal (SUP), no puede ser visualizada por imágenes dado que las lesiones por su tamaño están por debajo del umbral de detección⁽²³⁾. De estos exámenes, el TVUS, debe ser considerado el examen de primera línea ante sospecha de endometriosis.⁽²⁴⁾

Los test biológicos o marcadores como el Ca 125, tienen poco o ningún beneficio para diagnóstico de endometriosis.⁽²⁵⁾

En aquellos casos de diagnóstico incierto, el uso de medicamentos que bloquean la ovulación puede usarse como un test clínico. En el caso que la sintomatología persista a pesar de cesar la menstruación debe evaluarse otra alternativa diagnóstica y así evitar una cirugía innecesaria.^(1,26)

Clasificación

La Sociedad Mundial de Endometriosis, WES, aún no ha llegado a un consenso para clasificar la Endometriosis.

La clasificación más usada es de la Sociedad Americana de Fertilidad (ASRM) que fue revisada en 1997. Esta establece cuatro estadios de acuerdo a la evaluación quirúrgica laparoscópica de el tamaño, localización y severidad de las lesiones endometrióticas así como la presencia y extensión de adherencias⁽¹⁾:

Estadio I: Afectación mínima con implantes de endometriosis aislados y sin adherencias significativas.

Estadio II: Afectación moderada, con implantes de endometriosis que en conjunto suman menos de 5 cm. Extensión a peritoneo y ovarios sin adherencias significativas.

Estadio III: Afectación moderada con múltiples implantes superficiales y profundos con adherencias en trompas y ovarios.

Estadio IV: Afectación severa con múltiples implantes superficiales y profundos, incluyendo endometriomas ováricos de gran tamaño con adherencias significativas.

Esta clasificación ignora la Endometriosis Infiltrativa Profunda (DIE). Por lo cual Kecktein, 2003 y Haas, el 2013, propusieron la Clasificación de Enzian como complemento de la clasificación de rASRM.

El 2010, Adamson y Pasta introdujeron la Clasificación Endometriosis Fertility Index (EFI) que está asociada al estado de fertilidad. Considera los hallazgos quirúrgicos según la clasificación revisada de la ASRM y otros aspectos que afectan la fertilidad, como el tiempo de infertilidad, edad de la paciente y embarazos previos⁽⁶¹⁾ (figura 1).

Endometriosis e Infertilidad

Múltiples estudios han demostrado que en pacientes con endometriosis se aprecia una disminución en las tasas de fertilización, de rendimiento de embriones de buena calidad en el día 3, de la tasa de blastocistos, de implantación y de embarazo^(27,28). La severidad del cuadro, específicamente los estadios III y IV de Endometriosis, están asociados a los peores resultados.

Algunos otros estudios lo asocian a una mayor tasa de abortos espontáneos⁽²⁷⁾.

Factores que influyen en la fertilidad

1. Factores mecánicos

La obstrucción de las trompas de falopio y las adherencias tuboperitoneales presentes en los cuadros de endometriosis, impiden la fertilización e implantación espontánea, al bloquear en forma mecánica el pasaje y transferencia de ovocitos, esperma y embriones en la trompa de falopio⁽²⁹⁾.

2. Factores hormonales

La endometriosis está asociada a un incremento de la actividad de la enzima aromatasa en las células de la granulosa, lo que resulta en una secreción elevada de estradiol⁽³⁰⁾. Se ha demostrado que los niveles elevados de estradiol producen cambios patológicos en el Endometrio Eutópico y es el factor determinante para el crecimiento del Endometrio ectópico.

Además, se ha demostrado un incremento de prostaglandinas en endometriosis⁽³¹⁾. La actividad contráctil que determina es un factor negativo para el mantenimiento del embarazo.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4 =	Normal		
3 =	Mild Dysfunction		
2 =	Moderate Dysfunction		
1 =	Severe Dysfunction		
0 =	Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Fallopian Tube			
Fimbria			
Ovary			
Lowest Score		+	
	Left		Right
			LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
<u>Age</u>	If age is ≤ 35 years	2	<u>LF Score</u>	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
<u>Years Infertile</u>	If years infertile is ≤ 3	2	<u>AFS Endometriosis Score</u>	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
<u>Prior Pregnancy</u>	If there is a history of a prior pregnancy	1	<u>AFS Total Score</u>	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			+ = Historical Surgical EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

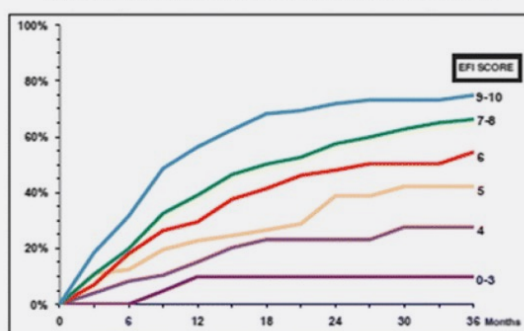


Figura 1. Clasificación de la endometriosis (EFI)

La hiperprolactinemia es un trastorno hormonal frecuentemente asociado a endometriosis. Este trastorno hormonal causa insuficiencia del cuerpo lúteo lo cual está asociado a un incremento en la tasa de aborto espontáneo cómo está descrito en cuadros de endometriosis especialmente en los cuadros mínimos o leves⁽³²⁾.

El factor de transcripción HOXA 10 (homeobox genes encoding) que tiene un importante rol en la embriogénesis, regeneración y receptividad Endometrial, presenta un insuficiente incremento en pacientes con endometriosis en la fase lútea media, en el pico de la ventana de implantación. lo cual se correlaciona con fallas en la implantación⁽³³⁾.

3. Calidad del ovocito y embrión

En pacientes con endometriosis, se considera que la calidad del huevo y del embrión antes que la receptividad endometrial serían los factores más importantes en la disminución de las tasas de implantación y fecundidad^(34, 35) Simón y col, Garrido y col, reportaron que receptoras de huevos donados que tienen endometriosis y que recibieron Ovocitos de mujeres fértiles, tuvieron la misma tasa de implantación que las receptoras sin endometriosis. Así también las receptoras de Ovocitos donados de pacientes con endometriosis tuvieron una tasa disminuida de implantación en comparación con otros grupos. Este mecanismo también está descrito como de gran importancia en la Infertilidad relacionada a los endometriomas⁽³⁾.

4. Factores inflamatorios e inmunológicos

Se considera que juegan un importante rol en la Infertilidad de pacientes con endometriosis, al reducir la calidad de los gametos, transporte e implantación, así como al incrementar su tasa de aborto. La invasión de macrófagos y otros leucocitos dentro del fluido peritoneal y alrededor de los implantes endometriósicos, los cuales liberan en forma potente gran cantidad de radicales libres, así como niveles elevados de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y angiogénicos son los que dañan el esperma, ovocitos y embriones⁽³⁶⁾
⁽³⁸⁾.

Se han encontrado niveles elevados de IL-1b, IL-6

y TNF-a en pacientes con endometriosis e IL-8, IL-12 y adrenomedulina inversamente correlacionada con la tasa de maduración de oocitos y grado embrionario los cuales desencadenan una cascada inflamatoria^(37,39,40)

En relación a los radicales libres, sus niveles adecuados tienen un importante rol en la transducción y regulación de funciones en la foliculogénesis, maduración de ovocitos, disolución del cuerpo luteo, implantación y desarrollo embrionario^(41,42). Estos son producidos en forma excesiva en estados inflamatorios, lo cual daña indiscriminadamente las organelas de la célula, componentes moleculares incluyendo DNA, RNA, proteína, lípidos, carbohidratos, lo cual resulta en aberración de la estructura celular y su función e incluso muerte celular.

Los niveles adecuados de estos radicales libres están perfectamente regulados por moléculas antioxidantes endógenas que le quitan su reactividad. El más importante tipo de radical libre biológicamente es el ROS "Reactive Oxygen Species". El stress oxidativo ocurre en las células cuando hay un desbalance del exceso de ROS en comparación a una inhibición de síntesis o de depleción de antioxidantes⁽⁴³⁾.

Niveles elevados de ROS han sido observados en las células de la granulosa de pacientes con Endometriosis lo cual causa stress oxidativo que juega un importante rol en la endometriosis^{(44) (45)}.

Los antioxidantes son los principales medios de protección intracelular contra el daño radical libre.

Estos pueden ser no enzimáticos y enzimáticos. Dentro de los primeros la molécula Glutathione tripeptido (GSH; L-Y-glutamyl-L- cysteinylglycine) es uno de los principales componentes de defensa antioxidante intracelular. Otros incluyen vitaminas, cofactores enzimáticos como la coenzima Q10, ácido úrico, carotenoides y minerales como el zinc y selenio.⁽³⁰⁾

Algunos estudios han demostrado que el daño oxidativo del DNA, produce mutaciones que genera una disfunción de las proteínas del gen, alteración

de replicación y transcripción de genes de gran trascendencia ⁽⁴⁶⁾.

El ROS también daña los microtúbulos del huso de ovocitos y bloquea la formación de nuevos microtúbulos lo cual incrementa la susceptibilidad a errores en la segregación meiótica de los cromosomas en ovocitos animales y puede hacerlo en ovocitos humanos y embriones ⁽³⁰⁾.

Concomitantemente también perturba las actividades bioquímicas de enzimas, transporte de proteínas, estructura de proteínas, receptores y otras proteínas tales como enzimas que controlan la homeostasis del hierro y el calcio.

Además de los componentes inflamatorios, el reflujo de sangrado menstrual en endometriosis, contiene numerosos glóbulos rojos destruidos, con liberación de hemoglobina y el hierro que favorece la liberación de hidróxido, que es un ROS altamente reactivo y destructivo de todos los tejidos peritoneo, ovario, folículos, ovocitos, esperma y embriones, posiblemente por unos mecanismos de reacciones tipo Fenton, que contribuye a prolongar el daño oxidativo ^(30,47,49,49,50)

Mediante todos estos mecanismos que favorecen el ROS, se impide un adecuado desarrollo embrionario, causando embriotoxicidad y teratogénesis (figura 2).

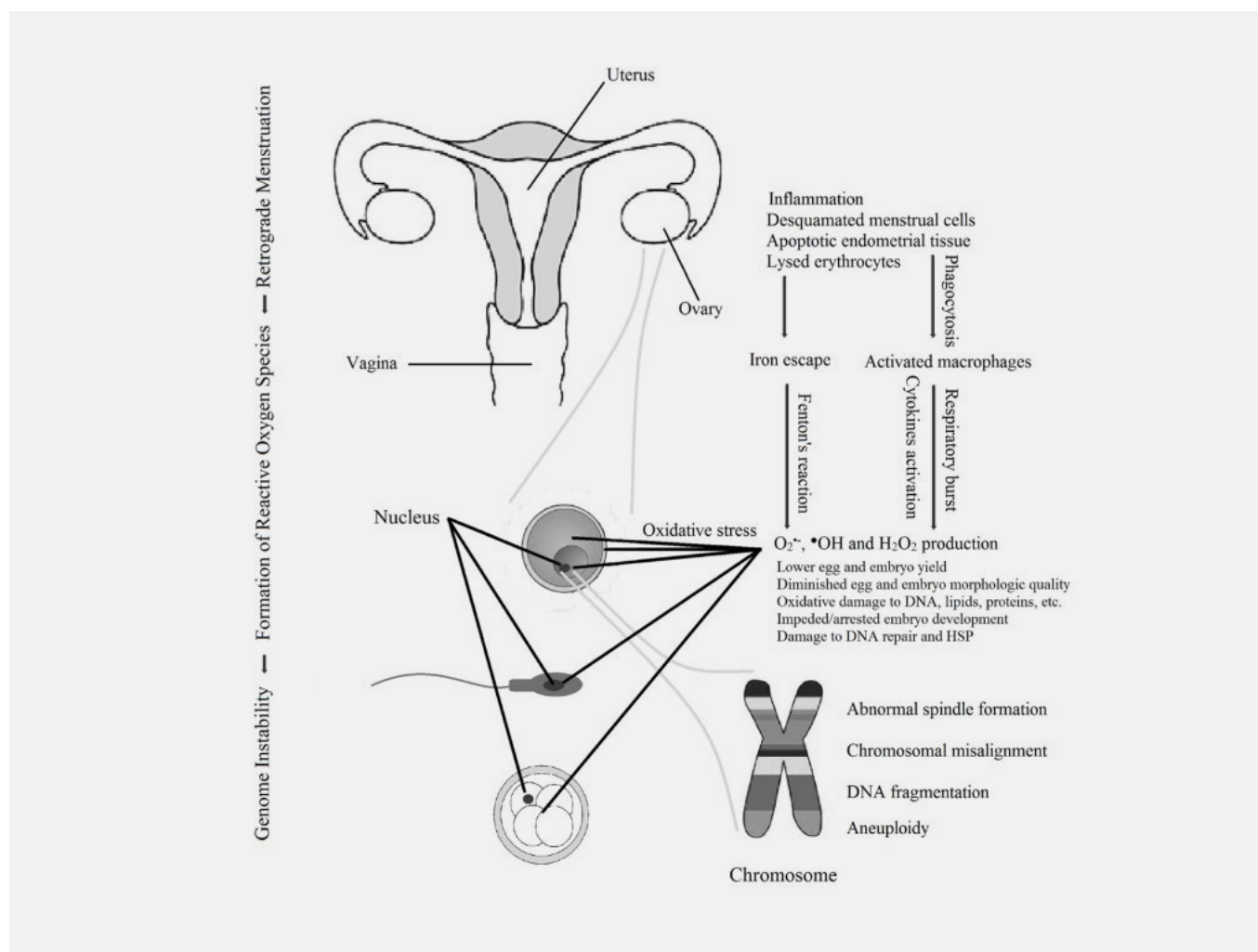


Figura 2. Patogénesis de la Endometriosis

Tratamiento

1. Médico

El tratamiento médico disponible para Endometriosis está basado en terapia no hormonal y hormonal ⁽¹⁾ ⁽⁵¹⁾. El primero incluye analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y el segundo, anticonceptivos orales combinados (COCs), progestinas y análogos de hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH a) ⁽⁵²⁾. Estos medicamentos pueden usarse por tiempos prolongados y su efecto beneficioso se basa en disminuir la inflamación que es un aspecto esencial en la patogénesis de la endometriosis.

Los NSAIDs, o AINES, son efectivos para disminuir síntomas sin embargo no incrementan tasas de fecundidad o resuelve los endometriomas o los implantes endometriósicos profundos ⁽⁵²⁾

Por otro lado, el tratamiento hormonal induce un estado de hipoestrogenismo local al suprimir la ovulación ocasionando amenorrea o hipomenorrea lo cual disminuye la cascada inflamatoria.

Algunos estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo confirman mejoras en la dismenorrea, reducción en el tamaño de los endometriomas mayores de 3 cm asociados al uso de anticonceptivos orales. ⁽⁵³⁾

La monoterapia con progestinas ha sido propuesta como superiores a los anticonceptivos orales combinados por lo cual pueden ser considerados como primera línea de tratamiento, en especial para mujeres con Endometriosis rectovaginal y extrapelvica. ⁽⁵⁴⁾ El Dienogest y el Acetato de Noretindrona, son los progestágenos más usados. Algunos estudios realizados no mostraron mayores beneficios entre ambos productos. ⁽⁵⁵⁾

Los agonistas liberadores de gonadotropinas son considerados como de segunda o aún tercera línea de tratamiento por su alto costo, accesibilidad limitada, administración parenteral y efectos colaterales de hipoestrogenismo. Un estudio prospectivo,

randomizado, demostró ser tan efectivo, como el tratamiento quirúrgico o como tratamiento combinado, sin embargo, el riesgo de recurrencia fue más bajo con manejo combinado. ⁽⁵⁶⁾. El uso prolongado de GnRH, puede producir disminución de la densidad ósea además de bochornos, cefalea, sequedad vaginal por lo cual el tratamiento no debe tener una duración mayor de 6 meses.

El tratamiento médico, debe ser considerado la primera opción de tratamiento para pacientes con dolor pélvico y que no desean gestar. Así como brindar TRA sin cirugía previa en pacientes seleccionadas con Infertilidad.

2. Quirúrgico

Es una adecuada alternativa de tratamiento para Endometriosis, en especial para manejo de dolor pélvico e infertilidad.

Se consideran dos modalidades:

1. Conservadora, definida como exéresis de lesiones endometriósicas sin remoción de útero y anexos. Está puede ser completa (sin lesiones endometriósicas residuales) o incompleta (con alguna lesión endometriósica residual después de la cirugía)
2. Definitiva, que abarca la exéresis de todas las lesiones endometriósicas incluyendo la Histerectomía con o sin ooforectomía. ⁽²⁵⁾

La cirugía laparoscópica, considerada como el standard de oro para el diagnóstico de endometriosis y a su vez el primer paso para el diagnóstico y manejo de la mujer infértil, ha sido propuesta de uso restringido. Múltiples estudios realizados en estadios de endometriosis I y II nos han mostrado una débil utilidad de esta intervención ⁽⁵⁷⁾.

Por otro lado, las pacientes que fueron sometidas a una cirugía conservadora, lograron embarazo en corto tiempo. ⁽⁵⁸⁾. Otros estudios nos han demostrado el incremento de la tasa de embarazo clínico después de excisión-ablación en estadios I y II de endometriosis, sin embargo, el numero necesario para tratar era de

40 si la prevalencia de endometriosis era de 30% en el momento de asumida la laparoscopia ⁽⁵⁹⁾.

No hay estudios RCTs que demuestren si hubo incremento en las tasas de embarazo en pacientes sometidas a cirugía en estadios III y IV de enfermedad. Estudios observacionales indican que luego de cirugía resultó en 30 % de embarazo en aquellas pacientes que tuvieron obliteración del fondo de saco de Douglas y en 50-60% de pacientes que fueron sometidas a excisión de Endometrioma ⁽⁶⁰⁾. Con esta información disponible las mujeres con Endometriosis en estadios avanzados deben ser aconsejadas para optar por un tratamiento quirúrgico para optimizar su fertilidad, si son pacientes jóvenes, presentan importante dolor, grandes endometriomas, compromiso de uréter o intestino.⁽²⁵⁾

La técnica de elección es laparoscópica frente a una laparotomía, reservando esta última alternativa para los raros casos de DIE con lesiones multifocales o múltiples cirugías previas⁽¹⁾. Es muy importante considerar el estudio de la reserva ovárica previa a la cirugía laparoscópica en mujeres con infertilidad⁽¹³⁾.

El entrenamiento quirúrgico y experiencia son las llaves para lograr los mejores resultados.

La oportunidad, calidad y extensión de la primera cirugía son determinantes cuando la fertilidad es el asunto fundamental.⁽⁶¹⁾ Cesana y col. realizaron un estudio retrospectivo de 140 pacientes operadas por endometriosis sin otro factor de Infertilidad, y evaluaron su pronóstico reproductivo luego de tres años de una cirugía conservadora. En el grupo que cumplía los criterios para diagnóstico de Infertilidad (109 pacientes) se logró una tasa de embarazo de 53 %, 48 fueron espontáneos y 10 con TRA. En el segundo grupo que intentó concebir después de cirugía, la tasa de embarazo fue de 71 %, 19 fueron espontáneos y 3 con TRA. La tasa acumulativa de probabilidad de embarazo en 3 años fue de 60 % para el grupo 1 y 76 % para el grupo 2. El pronóstico fue independiente del estadio, presencia de endometriomas uní o bilateral, adherencias tubarias o lesiones superficiales, pero si inversamente proporcional a la obliteración del fondo

de saco de Douglas ($P=0.05$)⁽⁵⁷⁾

Endometriomas

El manejo de los endometriomas puede ser expectante o quirúrgico, según los síntomas de la paciente, factores pronósticos de fertilidad incluyendo edad y reserva ovárica, cirugías previas si las ha tenido, naturaleza del quiste y deseos de la mujer. ^(62,63) (figura 3).

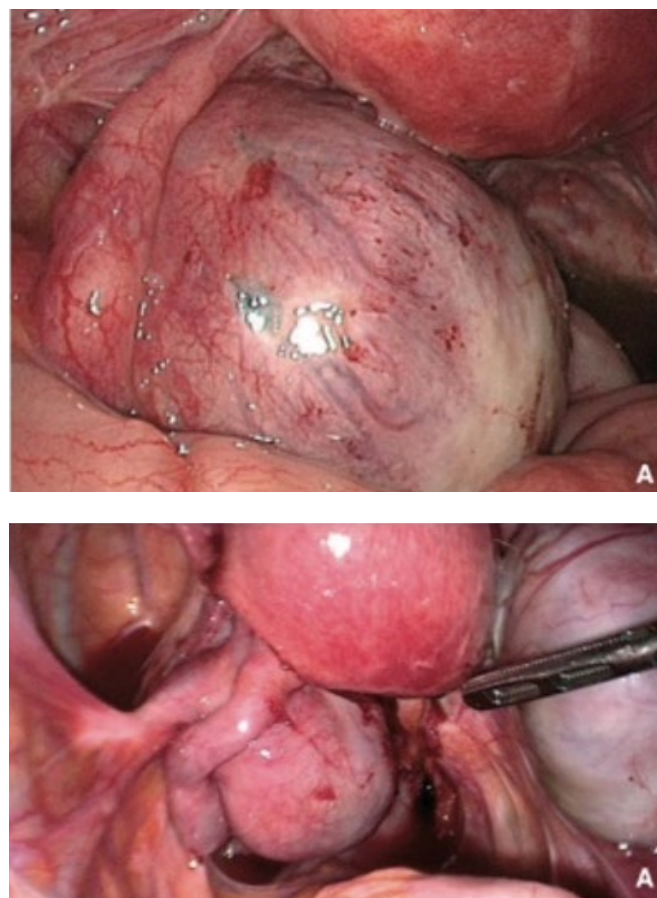


Figura 3. Endometriomas

Manejo conservador o expectante

En pacientes jóvenes con ciclos menstruales regulares y que presentan un hallazgo incidental de Endometrioma ovárico sin sospecha de malignidad y desean concebir en el corto plazo pueden ser aconsejadas de intentar una concepción natural antes de buscar tratamiento de fertilidad ⁽⁶⁴⁾.

La evidencia de esta recomendación es limitada. Un estudio prospectivo observacionales ($n=244$),⁽⁶⁵⁾

reportó una tasa de 43 % de embarazo espontáneo durante un periodo de seguimiento de 6 meses, con Endometrioma unilateral de diferentes tamaños de 1.7-5.3 cm. El estudio también reportó similar tasa de ovulación en el ovario afectado en relación al ovario sano (49.7 % vs 50.3 %) a diferencia de otros estudios más pequeños que reportaban que el ovario comprometido presentaba una reducción de la ovulación.⁽⁶⁶⁾

Mientras que las pacientes que tienen una reserva ovárica disminuida, anormal o natural, se debe sopesar entre recomendar un manejo quirúrgico conservador para fertilidad vs tratamientos de fertilidad.⁽⁶³⁾

Manejo Quirúrgico

La quistectomía o escisión laparoscópica indicada con endometriomas de 4 cm de diámetro mejora la fertilidad antes que la ablación (drenaje y coagulación)⁽¹³⁾.

Cuando la opción del tratamiento es quirúrgico, el propósito de tratamiento será la remoción del tejido endometriótico para su estudio histológico y preservar al máximo la cantidad de tejido ovárico normal. Un resumen de una revisión Cochrane que incluyó 2 estudios clínicos randomizados, demostró que la escisión del quiste estuvo asociada a una tasa reducida de recurrencia de síntomas y una tasa incrementada de embarazo comparado con una cirugía ablativa.⁽⁶⁷⁾

A pesar de estos resultados alentadores, múltiples estudios han reportado que el tratamiento quirúrgico del endometrioma está asociado a una no intencional destrucción o remoción de folículos ováricos lo cual puede objetivarse por la disminución postoperatoria de la hormona antimülleriana, de 30 % con una quistectomía unilateral y 44 % con una quistectomía bilateral o recuento de folículos antrales^(68,69)

Los grupos de trabajo de la ESGE, ESHRE y WES, nos han dejado recomendaciones de fundamental importancia para el adecuado manejo quirúrgico del Endometrioma ovárico.⁽⁷⁰⁾

3. Tratamiento de Reproducción Asistida

En las pacientes que cursan con endometriosis e infertilidad, el Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA) más adecuado es el de alta complejidad, FIV e ICSI⁽¹⁾. Se considera que las técnicas de alta complejidad, pueden evitar los procesos de inflamación que ocurren en la cavidad pélvica⁽⁷¹⁾

Algunos autores proponen que la Inseminación Intrauterina (IIU) sería incapaz de superar los efectos negativos de la inflamación relacionada a la endometriosis, por lo cual su indicación para esta enfermedad es controversial y parece estar limitada^(71,72). En consecuencia, también consideran que la IIU aparentemente implica un potencial riesgo de progresión de la enfermedad.^(73,74)

Algunos estudios comparativos de los resultados de TRA en pacientes con Infertilidad asociado a Endometriosis con otras causas de Infertilidad, no encontraron diferencias en la tasa de nacidos vivos^(75, 77,78).

Adicionalmente, los resultados de TRA aparentemente no tienen correlación con los fenotipos de endometriosis.⁽⁷⁶⁾

El Endometrioma ovárico, si puede afectar la respuesta del ovario a la estimulación ovárica.

Así la presencia de OMA estuvo asociada con mayor tasa de cancelación, altas dosis de gonadotrofinas, menor número de ovocitos recuperados, menor número de ovocitos metafase II recuperados y menor número de embriones formados. Sin embargo, la tasa de embarazo y nacidos vivos fueron similares.^(79,80)

El uso de agonistas de GnRH por un periodo de 3-6 meses⁽⁸¹⁾ o uso continuo de anticonceptivos con estrógenos y progesterona previo al inicio de TRA mejora las tasas de embarazo.^{(81) (82)}

Los estudios también sugieren qué en endometriosis, los Protocolos de estimulación ovárica con agonistas o

Antagonistas parecen ser igualmente efectivos.^(83,84) Por otro lado, algunas investigaciones sugieren que el uso de agonistas para engatillar la ovulación en los protocolos con Antagonistas, disminuiría el dolor posterior al tratamiento de TRA.⁽⁸⁵⁾

En relación a la transferencia durante el proceso FIV, en pacientes con endometriosis la transferencia diferida es una potencial opción que puede aumentar la tasa de éxito de embarazo.⁽⁸⁶⁾

Dentro los potenciales riesgos que los TRA pueden conllevar con el estado y pronóstico de la endometriosis, se considera que las técnicas de FIV no parecen promover progresión o recurrencia de la enfermedad⁽⁸⁷⁾. Se ha descrito algunos casos de abscesos tubo ováricos después de la recuperación de ovocitos en pacientes con endometriosis que fueron sometidas a FIV, (menor al 1 % de mujeres), sin embargo, se considera que estos

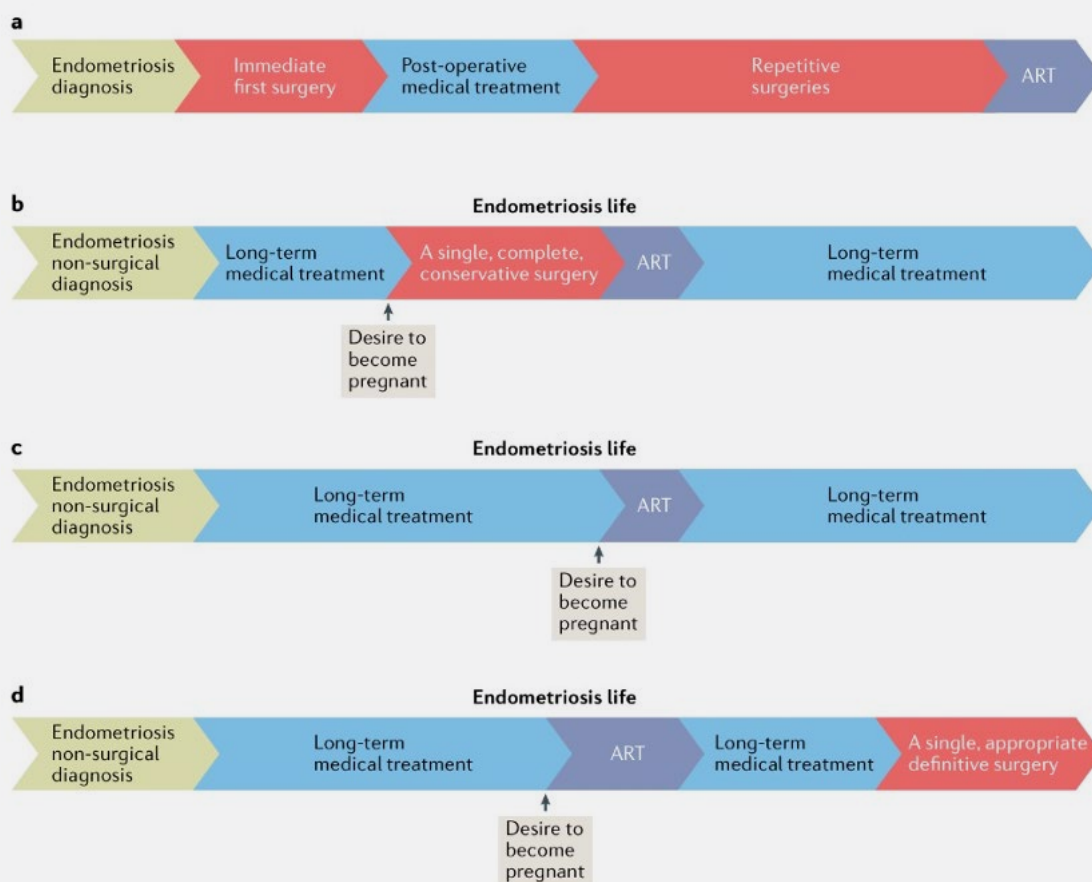
no necesariamente están asociados a la aspiración folicular y ocurren esporádicamente.⁽⁸⁸⁾

Estrategias de Manejo

Con estas tres opciones terapéuticas, Chapron nos propone dentro de un manejo moderno de la endometriosis, realizar un abordaje personalizado como el estándar de oro. En consecuencia, la elección de la mejor opción terapéutica dependerá de la situación clínica de la paciente y de sus prioridades en su expectativa reproductiva. Proponer a los cirujanos ginecólogos evitar cirugías diagnósticas y realizar la cirugía laparoscópica en el momento más apropiado⁽¹⁾.

Si el deseo de la mujer de salir embarazada no es inmediato, el tratamiento de elección es el médico, postergando la cirugía cuando ella desee salir embarazada (figura 4).

Figura 4. Manejo de la endometriosis



En segunda instancia, si la paciente desea salir embarazada y no ocurre espontáneamente, se debe elegir entre realizar cirugía inmediata o tratamientos de reproducción asistida como primera opción (Tabla 1), ambos con resultados satisfactorio de fertilidad. En estos casos el criterio más importante para elegir una u otra opción será la reserva ovárica. Si estuviera disminuida, la primera línea de opción terapéutica será la ART sin cirugía, excepto para realizar una salpingectomía u oclusión tubárica en casos de hidrosálpinx.

En cualquiera de estas circunstancias deberá evaluarse la ventajas y desventajas de realizar una cirugía o tratamiento de reproducción asistida (figura 5).

beneficiarse de preservan su fertilidad, dado que las técnicas quirúrgicas per se y la evolución natural de la endometriosis pueden disminuir su reserva ovárica y con ello exponerse a una insuficiencia ovárica prematura e Infertilidad. ⁽⁸⁹⁾

En consecuencia, esta alternativa de preservación de fertilidad debe ser ofrecida a toda mujer menor de 35 años para mejorar su potencial reproductivo. ⁽⁹¹⁾

Tratamientos complementarios

Considerando la fisiopatología y la importancia de los radicales libres, ROS, en la Endometriosis, se han realizado estudios un vitro en donde se muestra que el suplemento con antioxidantes de los fluidos Folicular

Table 2: The decision-making process for choosing between surgery and ART

Factor	In favour of surgery	In favour of ART
Ovarian reserve ^a	Satisfactory	Decreased
Patient's intentions and priorities	Patient choice ^b	Patient choice ^b
Age	Young	Old
Infertility duration	Short	Long
Associated infertility factors (male infertility or tubal blockage)	No	Yes
Previous surgery for endometiosis (specifically OMA)	No	Yes
Pelvic pain intensity	Intense	Low
Ovarian endometrioma (specifically whether bilateral)	No	Yes
Associated adenomyosis	No	Yes

ART, assisted reproductive technologies; OMA, ovarian endometriomas, ^a Hormonal levels and antral follicle count at day 2 or 3 of the menstrual cycle^b Influenced by culture, religion, educational level and the health-care system

Figura 5: Proceso de decisión entre cirugía y procedimientos de reproducción asistida

La cirugía laparoscópica es una excelente opción para mujeres jóvenes, con una duración corta de su infertilidad, adecuada reserva ovárica, ausencia de otros factores asociados para su infertilidad, historia previa de cirugía para Endometriosis o dolor pélvico severo.

Preservación de la Fertilidad

La endometriosis es considerada una potencial indicación para preservación de la fertilidad ⁽⁸⁹⁾ aunque en la práctica hay pocos estudios clínicos realizados. ⁽⁹⁰⁾

La evidencia sugiere que las pacientes que van a ser sometidas a Tratamientos quirúrgicos, pueden

y peritoneal disminuye el daño del espermatozoides, ovocitos y embriones humanos por lo que se asume que in vivo pueda mejorar los parámetros de Fertilidad en Endometriosis. Se han realizado estudios en animales con la vitamina C y E, N acetilcisteína, resveratrol y melatonina, los cuales han demostrado una disminución del tamaño y el número de implantes endometriósicos.

Aún se requieren más estudios para concluir que el uso de antioxidantes pueden ser beneficiosos en pacientes con endometriosis, pero los resultados iniciales son muy alentadores.

Conclusión

La endometriosis, es una enfermedad de importante repercusión en la vida cotidiana y fertilidad de la mujer. La dismenorrea severa es el síntoma predominante. El Ultrasonido y RMI, en manos de profesionales bien entrenados, son los instrumentos de imágenes claves para llegar a un diagnóstico adecuado de Endometriosis, sin que sea imprescindible el abordaje quirúrgico en la mayoría de los casos.

Clasificar a las pacientes con endometriosis combinando la clasificación revisada de la ASRM con el Índice de Fertilidad de Endometriosis sería lo más apropiado en una paciente que padece de infertilidad.

La endometriosis repercute en la infertilidad de la mujer por múltiples mecanismos, desde factores mecánicos, hormonales, de la calidad del ovocito y embrión hasta los factores inflamatorios e inmunológicos con importante producción de citoquinas, factores inflamatorios diversos y radicales libres entre ellos el ROS, que dañan el esperma, ovocitos y embriones.

La visión de la endometriosis con un curso de evolución natural, que se inicia desde la adolescencia nos permite plantear estrategias de manejo en forma personalizada y de acuerdo a las prioridades de la paciente, en donde el alivio del dolor y la inflamación a través del manejo médico con AINES y ACOS, progestinas o Agonistas de GnRH son la primera línea de manejo postergando en la mayoría de los casos la alternativa quirúrgica y de reproducción asistida cuando el deseo de embarazo es lo prioritario. Con este enfoque se protege el potencial reproductivo de las mujeres con Endometriosis lo cual podría repercutir en disminuir sus altas de infertilidad.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por la autora

Conflictos de interés

La autora no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

- Chapron, C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. Nov;15(11):666-682. (2009).
- Chapron, C. et al. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril*. 92, 2009, 453-457.
- RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. Scientific Impact Paper No. 55.
- Chapron, C. et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum. Reprod*. 25, 884-889 (2010).
- Menni, K., Facchetti, L. & Cabassa, P. Extragenital endometriosis: assessment with MR imaging. A pictorial review. *Br. J. Radiol*. 89(1060) April (2016).
- Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 291(04):917-932 (2015).
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;181:289-293 (2014).
- Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*;32(07):1393-1401 (2017).
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 4:312-322 (1998).
- Bourdon M, Santulli P, Oliveira J, Marcellin L, Maignien C, Melka L, Bordonne C, Millisher AE, Plu-Bureau G, Cormier J, Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. Dec;114(6):1271-1277 (2020).
- Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv*. Sep;71(9):557-68 (2016).
- Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. May;38(2-03):108-118 (2020).
- Neil P. Johnson^{1,2,3,*} and Lone Hummelshoj¹, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium[†]. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.28, No.6 pp. 1552-1568 (2013).
- DiVasta, A. D., Vitonis, A. F., Laufer, M. R. & Missmer, S. A. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 218, 324. e1-324.e11 (2018).
- Chapron, C. et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril*. 95, 877-881 (2011).
- Fauconnier, A. et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril*. 78, 719-726 (2002).
- Ramin-Wright, A. et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum. Reprod*. 33, 1459-1465 (2018)
- Chapron, C. et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol. Obstet. Invest*. 53, 204-208 (2002).
- Chapron, C. et al. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc*. 9, 115-119 (2002).
- Guerriero, S. et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 51, 586-595 (2018).
- Van den Bosch, T. & Van Schoubroeck, D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: state of the art. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 51, 16-24 (2018).
- Van den Bosch, T. et al. A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 53, 576-582 (2018).
- Nisenblatt, V., Bossuyt, P. M., Farquhar, C., Johnson, N. & Hull, M. L. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2, CD009591 (2016).
- Goncalves, M. O., Podgaec, S., Dias, J. A. Jr., Gonzalez, M. & Abrao, M. S. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum. Reprod*. 25, 665-671 (2010).
- Falcone, T. & Flyckt, R. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol*. 131, 557-571 (2018).
- Ling, F. W. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet. Gynecol*. 93, 51-58 (1999).
- Carvalho LF, Rossener R, Azeem A, Malvezzi H, Simones Abrao M, Agarwal A. From conception to birth-how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life. *Minerva Ginecol*. (2013) 65:181-98.
- Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol*. 6:1911-8 (2013).
- Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 53:429-38 (2010).
- Gábor Máté, Lori R. Bernstein, and Attila L. Török. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis?. *Frontiers of Endocrinology, Lausanne, Novembre, Volumen 9, Article 725* (2018).

31. Rakhila H, Bourcier N, Akoum A, Pouliot M. Abnormal expression of prostaglandins E2 and F2 α receptors and transporters in patients with endometriosis. *Biomed Res Int*. Vol 2015:ID 808146 (2015).
32. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril*. 108:806-14 (2017).
33. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RM, Taylor HS, Motta EL, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet*. 27:701-10 (2010).
34. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*. 9:725-9 (1994).
35. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remohí J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 8:95-103 (2002).
36. Macer LM, Taylor HST. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. (2012) 39:535-49.
37. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. (2016) 33:1363-72.
38. Khan KN, Kitajima M, Imamura T, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, et al. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod*. (2008) 23:2210-9.
39. Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod*. (2007) 22:836-42.
40. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. (1994) 61:294-9.
41. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. (2005) 3:1-21. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
42. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*. (2008) 10:1375- 404.
43. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Inertv Aging* (2007) 2:219-36.
44. Karuputhula NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Oxidative status in granulosa cells of infertile women undergoing IVF. *Syst Biol Reprod Med*. (2013) 59:91-8.
45. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. (2017) 2017:72
46. Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, et al. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis. *Reprod Sci*. (2017) 24:1493-502.
47. Alizadeh M, Mahjoub S, Esmaelzadeh S, Hajian K, Basirat Z, Ghasemi M. Evaluation of oxidative stress in endometriosis: a case-control study. *Caspian J Intern Med*. (2015) 6:25-9.
48. Carvalho LFP, Abrao MS, Biscotti C, Sharma R, Nutter B, Falcone T. Oxidative cell injury as a predictor of endometriosis progression. *Reprod Sci*. (2013) 20:688-98.
49. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Arabipoor A. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis. *Cell J*. (2017) 18:582-7.
50. Márquez-Lazaro Johana, Viola-Rhenals, Monterroso-Castro Alvaro. Asociación entre endometriosis pélvica y stress oxidativo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. Vol 64 N 2 Bogotá, June 2013
51. Brown, J., Crawford, T. J., Allen, C., Hopewell, S. & Prentice, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 1, CD004753 (2017).
52. Streuli, I. et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert. Opin. Pharmacother*. 14, 291-305 (2013).
53. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
54. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin con- traceptive pills. *Fertil Steril* 2017;107:533-6.
55. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016;105:734-43.e3.
56. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:473-81.
57. Cesana MC, Ferrari L, Passoni P, et al.: Reproductive prognosis in women with endometriosis after conservative surgery: A single-center experience. *Minerva Ginecol*. 2017; 69(4): 322-7.
58. Vercellini, P. et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum. Reprod*. 24, 254-269 (2009).
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591-8.
60. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med* 2017;35:54-64.
61. Rolla, Edgardo: Endometriosis: Advances, controversies in classification, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Sociedad*

- argentina de Endometriosis. Abril 2019.
62. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
63. Jayaprakasan K, Becker C, Mittal M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. *Scientific Impact Paper No. 55. BJOG* 2017; 125:e19-e28.
64. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014;20:217-30.
65. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2015;30:299-307.
66. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2009;24:2183-6.
67. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004992.
68. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531-1538.
69. Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:235-241.
70. Ertan Saridogan, Christian M Becker, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, and Col. Working group of ESGE, ESHRE and WES. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reproduction Open*, Volume 2017, Issue 4, 2017.
71. de Ziegler, D., Borghese, B. & Chapron, C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376, 730-738 (2010).
72. Somigliana, E. et al. Management of endometriosis in the infertile patient. *Semin. Reprod. Med.* 35, 31-37 (2017).
73. D'Hooghe, T. M., Denys, B., Spiessens, C., Meuleman, C. & Debrock, S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil. Steril.* 86, 283-290 (2006).
74. Van der Houwen, L. E. et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate- to-severe endometriosis. *Reprod. Biomed. Online* 28, 590-598 (2014).
75. Rossi, A. C. & Prefumo, F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 294, 647-655 (2016).
76. Maignien, C. et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 216, 280. e1-280.e9 (2017).
77. Hamdan, M., Omar, S. Z., Dunselman, G. & Cheong, Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 125, 79-88 (2015).
78. Barbosa, M. A. et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 44, 261-278 (2014).
79. Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T. C. & Cheong, Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 21, 809-825 (2015).
80. Yang, C., Geng, Y., Li, Y., Chen, C. & Gao, Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 31, 9-19 (2015).
81. Sallam, H. N., Garcia-Velasco, J. A., Dias, S. & Arici, A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD004635 (2006).
82. de Ziegler, D. et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil. Steril.* 94, 2796-2799 (2010).
83. Drakopoulos, P. et al. Does the type of GnRH analogue used, affect live birth rates in women with endometriosis undergoing IVF/ICSI treatment, according to the rAFS stage? *Gynecol. Endocrinol.* 34, 884-889 (2018).
84. Rodriguez-Purata, J. et al. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol. Endocrinol.* 29, 859-862 (2013).
85. Bourdon, M. et al. Does GnRH agonist triggering control painful symptom scores during assisted reproductive technology? a retrospective study. *Reprod. Sci.* 24, 1325-1333 (2017).
86. Bourdon, M. et al. The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: a retrospective matched cohort study. *PLOS ONE* 13, e0194800 (2018).
87. Santulli, P. et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil. Steril.* 105, 978-987.e4 (2016).
88. Villette, C. et al. Risks of tubo-ovarian abscess in cases of endometrioma and assisted reproductive technologies are both under- and overreported. *Fertil. Steril.* 106, 410-415 (2016).
89. Martinez, F., International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil. Steril.* 108, 407-415.e11 (2017).
90. Elizur, S. E. et al. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil. Steril.* 91 293.e1-3 (2009).

91. Cobo, A., Garcia-Velasco, J., Domingo, J., Pellicer, A. & Remohi, J. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum. Reprod.* 33, 2222-2231 (2018).
92. Sallwa M. Alshehre, Brenda F.Narice, Mark A. Fenwick, Mostafa Metwally. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/ intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2021) 303:3-16.
93. Llangavan K, Kalu E. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril (letter)* 2010;93,3,E10 (2010).
94. Mohamed A. Bedaiwy, Sukinah Alfaraj, Paul Yong, and Robert Casper. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* Vol. 107, No. 3, March 2017.
95. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441-61.
96. Shakiba K, Bena JF, Mc Gill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment endometriosis: a 7-year follow- up on the requirement for further surgical. *Obstet Gynecol* 2008;111:1258-92.
97. Canis M, Bourdel N, Botschorishvili, Rabischong B, Gremeau A-S. Endometrioma ovarico. *EMC Ginecologia -Obstetricia*, vol 51, N 2, Junio 2015.

Correspondencia:

Dra. Carmen Rosa Osorio Torres, Medico Ginecoobstetra. Reproducción Humana. Clínica Internacional Lima

E-mail: carmen.osorio@medicos.ci.pe

Estimulación ovárica en procedimientos de baja complejidad

Dr. Ernesto Escudero Velando ^{a,b}

Dr. Mario Ascenzo Batisttini ^{a,b}

Dr. Nicola Remy Paredes ^b

RESUMEN

En la actualidad sabemos qué aproximadamente el 10 a 15% de las parejas en edad reproductiva tendrán algún problema para concebir un hijo. Se ha demostrado que el factor edad, es el predictor más importante para valorar la reserva y función ovárica, además ayuda a obtener mejores resultados en los procedimientos de reproducción asistida. En la actualidad existen diferentes protocolos de estimulación ovárica con el objetivo de generar un óptimo desarrollo folicular para utilizarse en procedimientos de baja y alta complejidad.

Abstract

Nowadays, we know that approximately 10 to 15% of couples of reproductive age will have a problem conceiving a child. It has been shown that the age factor is the most important predictor to assess ovarian reserve and function, and it also helps to obtain better results in assisted reproduction procedures. Currently, there are different protocols for ovarian stimulation with the aim of generating optimal follicular development to be used in low and high complexity procedures.

Palabras clave: Estimulación ovárica, inseminación artificial.

Key words: Ovarian stimulation, artificial insemination.

a. Unidad de Fertilidad de Clínica Internacional.

b. Clínica Inmater

Introducción

El médico escocés Jhon Hunter en 1785, realizó la primera inseminación intrauterina, introduciendo el sémen de un varón con hipospadia en la vagina de una mujer, obteniendo así el primer nacimiento de un niño con este procedimiento. Posteriormente se fueron mejorando las técnicas, incluso utilizando semen de donante, como sucedió en el año 1884 por William Pancoast en Jefferson Medical College.

A mediados de los años 60, se consiguieron las primeras gestaciones a partir de esperma congelado en nitrógeno líquido a temperaturas inferiores a los 196°C. Con la revolución de la industria farmacéutica se logró introducir medicamentos que potenciaban el desarrollo folicular con el fin de mejorar los resultados de los procedimientos de estimulación ovárica en ciclo natural.

Es por eso que en la actualidad tenemos indicaciones específicas para la realización de inseminación artificial en CICLO NATURAL o ESTIMULADO.

En esta revisión trataremos de explicar los diferentes protocolos para realizar una inseminación artificial en ciclo natural o estimulado, con el fin de conocer los % de éxito en la obtención de un recién nacido vivo utilizando estos procedimientos.

La inseminación artificial intrauterina es una herramienta de reproducción altamente utilizada en los diversos centros de medicina reproductiva. Si bien la fecundación in vitro es el procedimiento estrella, la IA todavía desempeña un rol importante no solo en las parejas heterosexuales, sino también en diferentes modelos de familia.

Es una técnica totalmente ambulatoria, bien tolerada por la paciente, que no necesita mucha inversión económica ni de material tecnológico para su realización. Presenta escasas complicaciones y se puede realizar fácilmente por un personal médico capacitado.

Existen dos protocolos que siguen teniendo gran importancia en la actualidad, como la IA en ciclo natural y la realizada por estimulación ovárica controlada.

En las dos se puede utilizar semen de la pareja o semen de donante, esta última depende de casos de factor masculino muy severo o mujeres sin pareja masculina.

Ciclo natural

Las técnicas de baja complejidad realizadas en ciclo natural no necesitan ningún tratamiento de estimulación, consiste en realizar un seguimiento y control ecográfico durante el ciclo ovárico, observando el desarrollo y crecimiento del folículo dominante, para así una vez que se obtiene un diámetro entre 18 a 21 mm, se sincroniza la inducción de la ovulación utilizando hormona gonadotropina coriónica (hCG) 2500 a 5000 unidades.

Los beneficios de esta técnica consisten en el desarrollo monofolicular, reduciendo así el riesgo de un embarazo múltiple. Para la realización de este protocolo es indispensable que la mujer tenga ciclos ováricos regulares, debido a que si tiene ciclos irregulares o anovulatorios no se obtendrían buenos resultados.

Pese a la adecuada selección de pacientes y a la correcta realización del procedimiento, solo se consigue tasas de embarazo entre el 3.5% a 7.5%, es por ello que asociándose a técnicas de estimulación ovárica aumenta la tasa de éxito en 11 – 25%.

Ciclo con estimulación ovárica controlada

Existen diferentes fármacos para estimular la ovulación:

Citrato de clomifeno

Es un fármaco muy antiguo, utilizado desde hace más de 40 años el cual se puede administrar por vía

oral y su principal mecanismo de acción es ser un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, inhibiendo así la retroalimentación negativa a nivel hipotalámico, generando un aumento en la producción de gonadotropinas endógenas.

La dosis usualmente utilizada varía de 50 a 150 mg/día, durante 5 días, comenzando usualmente al 3 día del ciclo ovárico. A pesar de la cantidad de tiempo en el mercado farmacéutico, posee numerosos efectos adversos como cambios de humor, sofocos, alteraciones en los campos visuales, náuseas, vómitos, molestias abdominales y genera un efecto antiestrogénico endometrial disminuyendo el grosor del mismo.

Inhibidores de la aromatasas

El Letrozole y el Anastrozol son los dos medicamentos referentes en esta familia. Ambos tienen como mecanismo de acción inhibir reversiblemente la enzima aromatasas que convierte los andrógenos en estrógenos. Esto a su vez genera la disminución de los estrógenos circulantes, generando la producción de gonadotropinas a nivel Hipotálamo-Hipofisiario.

Estos medicamentos mejoran la sensibilidad de los receptores de FSH, potenciando así la acción de las gonadotropinas. La dosis habitual oscila entre 2.5 a 5 mg/día durante 5 días, comenzando entre el 3 y 5 día del ciclo menstrual sea espontáneo o inducido.

En diferentes estudios se trató de comparar las tasas de recién nacidos vivos en procedimientos de baja complejidad con estimulación ovárica y con los de ciclo natural. Obteniendo 27% en comparación al 18% en el grupo que utilizó citrato de clomifeno.

Gonadotropinas

Las gonadotropinas controlan la función ovárica, permitiendo el desarrollo folicular, generando la producción de hormonas esteroideas y péptidos gonadales. Estas usualmente son utilizadas en tratamientos de alta complejidad, permitiendo un desarrollo folicular múltiple, generando una mayor cantidad de ovocitos para ser utilizados en FIV. A continuación, presentamos una tabla de las principales gonadotropinas:

FÁRMACOS	CANTIDAD FSH		CANTIDAD LH	VÍA DE ADMINISTRACION	NOMBRE COMERCIAL
Folitropina alfa	37.5-900UI	150 UI	75UI	SUBCUTANEA SUBCUTANEA	GONAL PERGOVERIS
Folitropina beta	50-900 UI			SUBCUTANEA	PUREGON
HP - FSH urinaria	75 UI			SUBCUTANEA	BRAVELLE
HP-hMG	75 UI		75 UI	INTRAMUSCULAR Y SUBCUTANEA	MENOPUR MERIONAL
HP-FSH	75 UI		<1UI	INTRAMUSCULAR Y SUBCUTANEA	FOSTIMON
LH r			75	SUBCUTANEA	LUVERIS
hCG r 250 ug				SUBCUTANEA	OIDREL

Protocolos de estimulación

Ciclo natural modificado

Tiene como objetivo control el desarrollo de un folículo único de manera fisiológica, con seguimiento ecográfico. La condición para realizar este protocolo, es que la paciente tenga ciclos menstruales regulares.

Se realizará el control ecográfico entre el 1 y 3 día del ciclo menstrual en la cual debemos encontrar un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm de diámetro.

Se realiza un monitoreo cada 3 días desde el día 11 del ciclo hasta visualizar un folículo con un diámetro entre 20 y 22mm, aplicando así la hCGr 250 ug.

Ciclo estimulado

Este protocolo está indicado en pacientes que tienen indemnidad del eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico. Usualmente se realiza en pacientes con SOP (Disfunción ovulatoria II de la OMS).

Se realiza el control ecográfico entre el 1 y 3 día del ciclo menstrual, en la cual debemos evidenciar un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm. Se puede iniciar con CITRATO DE CLOMIFENO (50 a 100mg) o INHIBIDORES DE LA AROMATASA (5 mg) empezando el 3 día por 5 días.

Se realizará el seguimiento ecográfico cada 2 a 3 días desde el día 11 del ciclo, hasta obtener un folículo > 20mm, cuando se indicará hCGr 250ug.

Ciclo estimulado con protocolo escalonado con citrato clomifeno.

Se realiza el control ecográfico entre el 1 y 3 día del ciclo menstrual, en la cual debemos evidenciar un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm. Se puede iniciar con Citrato de Clomifeno (50 a 100mg).

Se realiza el seguimiento ecográfico el día 11, si no se encuentra respuesta, se reiniciar citrato de clomifeno con dosis de 100mg/día por 5 días desde el

día 14. Se realiza el monitoreo ecográfico en el día 20, de no obtener respuesta puede incrementar la dosis a 150mg/día por 5 días desde el día 21 al 25.

Ciclo estimulado con citrato de clomifeno y gonadotropinas.

Se realiza el control ecográfico en el día 3 del ciclo en la cual debería encontrarse un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm de diámetro.

Se inicia Citrato de Clomifeno desde el 3 día por 5 días, además se indicará FSHr o hMGa partir del 7 día de la estimulación (50-75UI/día)

Control ecográfico desde el 6to día hasta evidenciar un folículo entre 18 y 20mm de diámetro en la cual se iniciará 250ug de hCGr.

Ciclo estimulado con gonadotropinas

El objetivo de este protocolo a diferencia de los anteriores es producir una Hiperestimulación ovárica controlada obteniendo un máximo de 3 folículos.

Tiene múltiples indicaciones entre las más importantes, resistencia y/o falla a los agentes orales, alteraciones ovulatorias como en el Hipogonadismo hipogonadotrófico, SOP sin respuesta a los agentes orales.

Podría tener riesgos como Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO) y aumento en la tasa de embarazos múltiples. Existen dos pautas de estimulación:

Pauta ascendente

Se realiza el control ecográfico en el día 3 del ciclo en la cual debería encontrarse un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm de diámetro.

Luego se inicia gonadotropinas en el 3 día del ciclo (50-75UI), manteniendo la dosis durante 5 días. En la cual se realizará un seguimiento ecográfico el día 6 con un posterior control hasta obtener de 1 a 3 folículos entre 17 a 20mm. Se puede incrementar la dosis según la respuesta encontrada en el seguimiento ecográfico.

Al obtener un máximo de 3 folículos de 17 a 20mm, se procederá administrar 250ug de hCGr.

Pauta de dosis descendente

Se realiza el control ecográfico en el día 3 del ciclo en la cual debería encontrarse un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm de diámetro.

Luego se inicia gonadotropinas en el 3 día del ciclo (100 A 150 UI), manteniendo la dosis durante 3 a 5 días. Se realizará un seguimiento ecográfico en el día 5 y posterior cada 3 días según el desarrollo folicular. Disminución de la dosis según lo encontrado en la ecografía. Se administrará 250ug de hCG al obtener de 1 a 3 folículos de 17 a 20mm.

Pauta de dosis fija

realiza el control ecográfico en el día 3 del ciclo en la cual debería encontrarse un grosor endometrial < 5mm y folículos antrales < 10mm de diámetro.

Luego se inicia gonadotropinas en el 3 día del ciclo (50 A 75 UI), manteniendo la dosis durante 5 días. Se realizara seguimiento ecográfico en el día 5 y posteriormente cada 3 días hasta obtener de 1 a 3 folículos de 17 a 20mm de diámetro, donde se aplicará 250ug de hCGr.

Conclusiones

Cuando se utilizan protocolos de estimulación ovárica para procedimientos de baja complejidad en reproducción asistida, se debe individualizar a cada paciente, tratando de no generalizar y buscar siempre disminuir las complicaciones y tener los mejores resultados.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2361-5.
2. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1990;54(5):853-7.
3. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod.* 1996;11(7):1405-7.
4. Isaac Benjamin, Indira Centeno, Gustavo Pages, Inducción de la ovulación, Datos Prácticos, tabla 1 capítulo 2.
5. Garcia Velasco JA, Armijo O; Cuadernos en Medicina Reproductiva, Inseminación Artificial en el siglo XXI.

Correspondencia:

Ernesto Escudero Velando
Clínica Internacional SB

E-mail: ernesto.escudero@hotmail.com

Estudio de la pareja infértil

Gabriela Ayllon Rengifo ^a

RESUMEN

La infertilidad es una enfermedad que afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad fértil. El retraso en el inicio de la maternidad se ha convertido en una de las principales causas de infertilidad. Se considera que el 30% de los casos de deben al factor masculino, 30% al factor femenino, 20% a ambos y 20% son de causa desconocida. La mayoría de las causas de infertilidad se pueden resolver con las técnicas de reproducción asistida de baja o alta complejidad, por lo que hacer un diagnóstico oportuno seguido del tratamiento correspondiente, suele restaurar la fertilidad perdida.

Abstract

Infertility is a disease that affects approximately 15% of couples of childbearing age. The delay in the onset of motherhood has become one of the main causes of infertility. It is considered that 30% of cases are due to the male factor, 30% to the female factor, 20% to both, and 20% are of unknown cause. Most causes of infertility can be resolved with low or high complexity assisted reproductive techniques, so making a timely diagnosis followed by the corresponding treatment usually restores lost fertility.

Palabras clave: Infertilidad, reserva ovárica, espermatoograma

Key words: Infertility, ovarian reserve, spermatogram

a. Unidad de Fertilidad de Clínica Internacional.

Introducción

Infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo tras un año (Sociedad Española de Fertilidad, Sociedad Española de Ginecología y obstetricia, Sociedad americana de Fertilidad) o 2 años (Organización mundial de la Salud, Sociedad europea de embriología y reproducción), teniendo relaciones sexuales 2 a 3 veces por semana, sin protección anticonceptiva en mujeres menores de 35 años¹. Es importante tener en cuenta que estos problemas pueden afectar hasta un 15% de parejas en edad fértil².

La tasa de embarazo en la especie humana a lo largo del primer año es acumulativa, en condiciones normales tiene alrededor de un 20% de posibilidades de conseguir un embarazo los primeros 4 meses, al cabo de un año llega hasta 92%.

Tabla 1

Tasa de probabilidad acumulada de lograr gestación entre grupos de mujeres con diferentes edades, con 2 relaciones por semana (modificado de Dunson y cols. 2004) (6)

Age (years)	Pregnant after 1 year (12 cycles) (%)	Pregnant after 2 year (24cycles) (%)
19-26	92	98
27-29	87	95
30-34	86	94
35-39	82	90

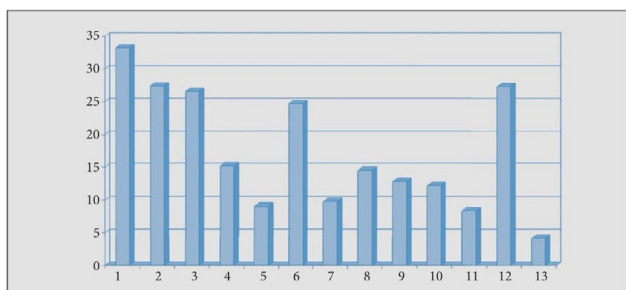


Figura 1.1 Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción durante el primer año.³

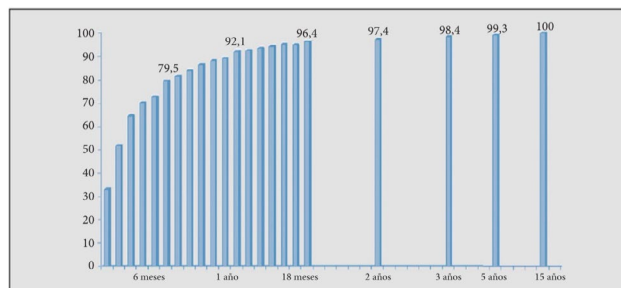


Figura 1.2 Tasa de embarazo acumulativa por ciclo de exposición coital sin anticoncepción³

Se debe de ofrecer una evaluación de infertilidad a todas las pacientes que por definición tienen infertilidad o tienen alto riesgo de infertilidad (enfermedades genéticas, ciclos menstruales irregulares, abortos a repetición).

La evaluación inicial debe de incluir a una revisión de la historia clínica del paciente, examen físico, y algunos test adicionales.

En el caso de la mujer se debe de evaluar la reserva ovárica, la función ovulatoria, anomalías estructurales, alteraciones tubáricas y peritoneales.

Es importante tener en cuenta que el factor masculino es causante de hasta un 40-50% de infertilidad de la pareja heterosexual. Basándonos en parejas heterosexuales, es importante valorar la historia clínica de la pareja masculina. El estudio puede ser iniciado por el médico ginecólogo que valorará la historia clínica y solicitará un examen para la valoración espermática.

Hasta un 30% de pacientes pueden ser diagnosticados infertilidad inexplicada.

Estudio inicial de la pareja infértil:

Infertilidad, es definida como la incapacidad de alcanzar embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales periódicas sin uso de método anticonceptivo en mujeres menores de 35 años.

En caso sea en pacientes mayores de 35 años, el periodo de búsqueda de embarazo se puede limitar a 6 meses, esto es debido a que en este grupo las

posibilidades de concebir de forma natural o con alguna técnica de reproducción asistida disminuye. En mujeres mayores de 40 años se sugiere evaluación y tratamiento en un menor tiempo.

Es importante valorar si la mujer tiene o no alguna condición conocida causante de infertilidad, de ser así se debe iniciar de manera inmediata la evaluación. Estas condiciones serían: oligomenorrea o amenorrea, enfermedad uterina, tubárica o peritoneal, estadio III o IV de endometriosis, sospecha de infertilidad masculina.

Desde el momento que se sospecha o detectan problemas de fertilidad, debería referirse al paciente a una unidad de fertilidad. Inicialmente se debe de realizar una historia personal, familiar y reproductiva de la pareja, con exploración física. Posteriormente se solicitarán exámenes auxiliares complementarios.

La evaluación inicial debe de incluir:

- Historia familiar: valorar antecedentes de menopausia precoz, historia de retraso mental, esterilidad o malformaciones de la descendencia.
- Historia de alergias, enfermedades previas, hábitos tóxicos
- Historia ginecológica: menarquia, duración de ciclos menstruales, embarazos previos, métodos anticonceptivos previos, frecuencia de coitos, tiempo de esterilidad, si ha habido o no tratamientos previos
- Ocupación laboral: por exposición a tóxicos
- Exploración física: índice de masa corporal, presión arterial, glándula tiroides,
- Exploración ginecológica, signos de virilización, ecografía transvaginal para valorar características de útero y ovarios.
- Screening de patología cervical
- Estudio serológico.

Tabla 1 Basic Infertility Evaluation

Female		
History		
Physical		
Pregnancy evaluation*		
Additional evaluation for etiology of infertility	Diminished ovarian reserve	• Antimüllerian hormone or basal follicle-stimulating hormone plus estradiol • Transvaginal ultrasonography with anal follicle count
	Ovulatory dysfunction	Ovulatory function test (eg. serum progesterone measurement)
	Tubal factor	• Hysterosalpingography • Hysterosalpingo contrast sonography
	Uterine factor	• Transvaginal ultrasonography • Sonohysterography • Hysteroscopy • Hysterosalpingography
Male		
History		
Semen analysis		
* See the following document for guidance on pregnancy evaluation. Pregnancy counseling. ACOG Committee Opinion N° 762. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019, 133:e 78-89		

A continuación, se dividirá los estudios iniciales que deben de solicitarse en la pareja.

Factores de infertilidad femenina:

El ginecólogo es normalmente el primer personal de salud al cual acuden cuando se tiene sospecha de algún problema de fertilidad.

El estudio inicial deberá incluir la historia clínica, examen físico y ciertos exámenes adicionales.

- Historia:

- Duración de infertilidad, evaluación de resultados previos y de tratamientos previos
- Historia menstrual: edad de menarquia, duración y características de ciclos menstruales, síndrome premenstrual, signos de ovulación y test para valorar ovulación.
- Embarazos previos: gravidez, paridad, tratamientos de fertilidad, resultado de embarazo, vía de parto, complicaciones asociadas.
- Métodos anticonceptivos usados
- Frecuencia de relaciones sexuales
- Disfunción sexual
- Cirugías abdomino pélvicas previas
- Historia ginecológica: enfermedad inflamatoria pélvica, ETS, endometriosis, miomatosis uterina
- Historia sexual
- Evaluación enfermedad tiroidea previa, galactorrea, hirsutismo, dolor abdomino pélvico, dispareunia
- Medicamentos de uso diario
- Historia familiar de defectos congénitos, menopausia precoz, problemas reproductivos
- Ocupación y/o exposición a tóxicos
- Uso y/o consumo de nicotina, alcohol y de drogas.

- Examen físico:

Se deben de incluir funciones vitales, evaluación de la glándula tiroidea, mamas y examen pélvico.

- Peso, índice de masa corporal, presión arterial, pulso.

- Evaluación de la glándula tiroidea: volumen incrementado o presencia de nódulos.
- Secreción por mamas, y presencia o no de alguna alteración
- Signos de androgenismo
- Estadios de Tanner
- Anomalías vaginales o cervicales.
- Resistencia o dolor. A nivel abdomino pélvico, presencia de tumoraciones.
- Tamaño uterino, forma, posición y la movilidad.
- Masas anexiales

- Evaluación adicional:

Existen exámenes de laboratorio y de imagen que se requieren para completar el estudio de infertilidad en la mujer. El objetivo de estos exámenes será valorar la reserva ovárica, la función ovulatoria y anomalías estructurales.

- Valorar reserva ovárica:

La reserva ovárica representa el numero de ovocitos que potencialmente pueden ser fertilizados en un momento determinado. Esto puede ser evaluado a través de exámenes de laboratorio y por vía ecográfica. Existen valores que pueden ser considerados consistente con baja reserva ovárica:

- Hormona antimulleriana (AMH) menor a 1 ng/mL
- Recuento de folículos antrales menor a 5-7
- Hormona folículo estimulante (FSH) mayor a 10 UI/L
- Historia de baja respuesta en tratamiento de estimulación para fertilización in vitro (menos de 4 ovocitos recolectados)

Se sugiere dosar la FSH entre el 2-5 día del periodo menstrual. El estradiol basal puede servir como ayuda en la interpretación de valores de la FSH, el cual debería de encontrarse ente 60-80 pn/ml, valores elevados del estradiol podrían tener efecto supresor en la FSH, y seria indicador de disminución de la reserva ovárica.

La hormona antimulleriana es producida por las

células de la granulosa de los folículos antrales, esta se mantiene estable a lo largo del ciclo menstrual, por lo que es posible dosarla en cualquier momento del ciclo.

El recuento de folículos antrales se realiza mediante ecografía, en este se cuenta el número de folículos de entre 2-10 mm en ambos ovarios. Se considera un recuento folicular bajo, si es que en el conteo se evidencian menos de 5-7 folículos en ambos ovarios. El recuento folicular es un pobre predictor de reserva ovárica.

Estos exámenes de reserva ovárica son buenos para predecir respuesta a la estimulación ovárica, pero pobres resultados no son indicativos de imposibilidad de conseguir embarazo.

- **Disfunción ovulatoria:**

Se define como disfunción ovulatoria a una historia de oligomenorrea o amenorrea, o niveles de progesterona en fase lútea menor a 3ng/mL de manera repetitiva o ambos.

Es posible qué, valorando la historia clínica, y las características de los ciclos menstruales, podamos determinar si una mujer tiene o no ciclos anovulatorios. Existe un 30% de mujeres que a pesar de tener ciclos menstruales regulares podrían tener ciclos anovulatorios, para lo cual se deberá realizar exámenes para corroborar si las mujeres tienen o no un ciclo ovulatorio.

Podemos cuantificar de manera objetiva si hubo o no ovulación con el dosaje de progesterona en la fase lútea media; un valor mayor a 3 ng/mL es una evidencia de ovulación. Test positivo de hormona luteinizante, temperatura corporal y cambios en el moco cervical.

Existen enfermedades que podrían alterar el eje hormonal femenino y consiga traer ciclos anovulatorios, como son el caso de Síndrome de ovario poliquístico, enfermedades tiroideas, hiperprolactinemia, obesidad, disfunción pituitaria y/o hipotalámica.

- **Factor Tubárico**

La histerosalpingografía es el procedimiento mas

usado para determinar y evaluar la permeabilidad tubárica. Se inyecta contraste a través del cérvix, para así poder evaluar si existe oclusión tubárica proximal o distal, adherencias peritubaricas, salpingitis ístmica nodosa. Tiene un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 94%, por lo que podría ser necesario solicitar exámenes complementarios.

- **Factor Uterino**

Las patologías uterinas asociadas a infertilidad serían pólipos endometriales, sinequias, anomalías müllerianas y miomatosis.

Los miomas que podrían tener efecto en la fertilidad serían los submucosos o los que comprometen la cavidad uterina. Por esto no se sugiere realizar miomectomías en pacientes con problemas de fertilidad que no cuenten con miomas dentro de la cavidad uterina.

La ecografía transvaginal nos ayuda a valorar la estructura del útero y si existiera presencia de anomalías que comprometan la cavidad uterina.

La histerosonografía, procedimiento por el cual visualizamos el útero través de la infusión de fluido a través de un catéter endocervical, nos permite evaluar la cavidad uterina y valorar la presencia de miomas submucosos, pólipos endometriales o sinequias, es posible determinar el número y la localización de los miomas y de los pólipos. La histerosonografía tiene una especificidad del 91% y una sensibilidad del 84%.

El uso de la ecografía transvaginal tridimensional es útil en la detección de anomalías müllerianas y es comparable con resonancia magnética.

La histeroscopia permite la visualización directa de la cavidad uterina, por lo que es el método definitivo para el diagnóstico de miomas, pólipos y sinequias. No se realiza como parte de la evaluación inicial de la paciente debido al costo y acceso.

Factor masculino.

El factor masculino es responsable del 40-50% de infertilidad en la pareja heterosexual. Es por este

motivo que debe realizarse siempre una evaluación de la pareja masculina. La evaluación minia de la pareja masculina debe de incluir una adecuada historia clínica y el análisis del semen. Esta evaluación podría realizarse por un medico especialista en la salud de la mujer. De encontrarse alteraciones en resultados, se deberá referir al paciente a un especialista en infertilidad masculina (urólogo especialista en reproducción o un endocrinólogo especialista en reproducción).

Historia:

Es importante valorar los siguientes factores:

- Frecuencia de las relaciones sexuales
- Alguna evidencia de disfunción sexual, incluyendo eréctil o de eyaculación
- Duración de la infertilidad
- Fertilidad previa
- Enfermedades de la niñez e historia de desarrollo
- Enfermedades crónicas
- Cirugías previas: ej criptorquidia con o sin cirugía

- Uso de medicamentos incluyendo esteroides anabólicos, suplementos (testosterona), alergias
- Historia sexual y de enfermedades de transmisión sexual
- Historia de traumatismo gonadales o toxinas

Análisis de semen:

Es la evaluación cuantitativa microscópica de los parámetros espermáticos.

Para que sea una muestra adecuada, se sugiere una abstinencia de entre 2 a 5 días. La recolección ideal de la muestra es por eyaculación obtenida directamente en el lugar donde vaya a ser analizado. Si la muestra es recolectada en un lugar diferente, ésta muestra puede ser transportada en el lapso de una hora a temperatura ambiental.

Dependiendo de la alteración hallada en la muestra de semen se debe de realizar exámenes adicionales ⁽¹⁷⁾.

Tabla 2 The World Health Organization's Accepted Reference Values for Semen Analysis, 2010

Parameter (Units)	Reference Value (Lower Limits, 5th Centile)
Semen volume (mL)	1.5
pH	≥7.2
Sperm concentration (10 ⁶ per mL)	15
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	39
Total motility (%)	40
Progressive motility (PR, %)	32
Sperm agglutination	Absent*
Sperm morphology (normal forms, %)	World Health Organization criteria: lower reference limit for normal forms is 4% Tygerberg strict criteria: excellent prognosis (>14% morphologically normal spermatozoa), good prognosis (4-14%) and poor prognosis (<4%) [†]

* Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2015; 103:e 18-25.

[†] Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988;49:112-7
Modified from WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed, Appendix 1, p 224, 2010. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealthy/publications/infertility/9789241547789/en/>. Retrieved December 4, 2018.

Infertilidad inexplicada

Puede ser diagnóstica hasta en un 30% de las parejas infértiles. Se conoce como infertilidad inexplicada, cuando se realiza un diagnóstico de infertilidad, se solicitan exámenes básicos (test de ovulación, permeabilidad tubárica, análisis de semen) concluyendo todos como normales.

Recomendaciones y conclusiones

- Se debe de ofrecer una evaluación de infertilidad a todos los pacientes que por definición son diagnosticados de infertilidad o aquellas que tiene alto riesgo de infertilidad.

- Mujeres mayores de 35 años deberían de ser estudiadas y recibir tratamiento después de 6 meses de intentos fallidos de gestación o antes si esta clínicamente indicado. Si la paciente es mayor de 40 años, el estudio deberá iniciarse de manera inmediata.

- Se debe de realizar una historia médica exhaustiva de la pareja.

- Se debe realizar un examen físico de la pareja femenina, enfocándonos en signos vitales, tiroides, mamas y examen pélvico.

- Los exámenes a solicitar a la pareja femenina deberán estar enfocados en valorar la reserva ovárica, función ovulatoria, y evaluación de anomalías estructurales.

- Estudios de imágenes proveen información importante para valorar órganos del aparato reproductivo.

- Un especialista en salud de la mujer puede obtener la historia clínica de la pareja masculina y ordenar espermatograma para evaluación del semen. Es importante referir al paciente a un especialista en infertilidad masculina cuando se encuentre alguna anomalía.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por la autora.

Conflictos de interés

La autora no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Guía de Asistencia Práctica: Estudio de la pareja con disfunción reproductiva, Sociedad española de Ginecología y Obstetricia, Prog Obstet Ginecol, 2012; 60(3): 267-273.
2. Infertility workup for the womens health speciality, ACOG Committee Opinion Number 781, Vol 133, NO6, June 2019.
3. Estudio y tratamiento de la pareja estéril, recomendaciones de la sociedad española de fertilidad (sef) con la colaboración de la asociación para el estudio de la biología de la reproducción (asebir), la asociación española de andrología (asesa) y la sociedad española de contracepción (sec), 2007.
4. Enfoque inicial de la pareja infértil. Dra. Susana Kopelman, Dras. Silvina Bozzini, Silvia Ciarmatori, Laura Elberger, Adriana Grabia, Marisa Geller, Laura Kanzeppolsky, y el Dr. Martín Vilela, Grupo de trabajo SAMeR.
5. Exploration of Infertile Couples' Support Requirements: A Qualitative Study Fatemeh Jafarzadeh-Kenarsari, Ph.D,¹ Ataollah Ghahiri, M.D,² Mojtaba Habibi, Ph.D,³ and Ali Zargham-Boroujeni, Ph.D, Int J Fertil Steril. 2015 Apr-Jun; 9(1): 81-92.

Correspondencia:

Gabriela Ayllon Rengifo
Clínica Internacional

E-mail: gabriela.ayllon@medicos.ci.pe

Preservación de la fertilidad

Nadya Manrique Espinoza ^a

RESUMEN

La preservación de la fertilidad es un conjunto de técnicas cada vez más utilizadas en reproducción asistida que permite preservar el potencial de fertilidad de una persona en un momento determinado. Esta necesidad de preservación puede darse por diversas causas: enfermedades o tratamientos médicos que afecten la fertilidad, deseo de postergación de la maternidad/paternidad por causas sociales, profesionales o económicas

Abstract

The preservation of fertility is a set of techniques increasingly used in assisted reproduction that allows preserving the fertility potential of a person. This need for preservation can be due to various causes: illnesses or medical treatments that affect fertility, desire to postpone maternity / paternity for social, professional or economic reasons.

Palabras clave: Preservación de fertilidad, oncofertilidad.

Key words: Preservation of fertility, oncofertility.

a. Unidad de Fertilidad de Clínica Internacional.

Introducción

En los últimos años, cada vez es más frecuente retrasar la maternidad y/o la paternidad por motivos sociales o personales y, **a medida que la edad de la mujer avanza, el número y la calidad de los óvulos disminuye**. La fertilidad de la mujer es limitada y a partir de los 35 años desciende de forma muy marcada, tanto en número como en calidad de los óvulos. Es un proceso biológico sobre el que, actualmente, no podemos actuar. Algo similar ocurre en el caso de los varones aunque existe aún poca difusión sobre la disminución de la capacidad de fecundación de los espermatozoides a medida que el varón avanza en edad.

La preservación de la fertilidad conocida también como conservación de la fertilidad y preservación de la fecundidad, es el término que se da a los procedimientos que se usan para ayudar a mantener la capacidad de una persona para tener hijos. La conservación de la fertilidad es el proceso de guardar o proteger óvulos, espermatozoides o tejido reproductivo para que la persona pueda utilizarlos para tener hijos biológicos en el futuro.

En el caso de pacientes que se ven afectados por una enfermedad que les puede afectar su potencial de fertilidad o en aquellos que van a someterse a algún tratamiento gonadotóxico, los procedimientos de preservación de la fertilidad se realizan antes de estos tratamientos médicos que puede causar esterilidad como radioterapia o quimioterapia.

Entre las opciones se encuentran: congelación de espermatozoides, congelación de óvulos, fecundación in vitro con congelamiento de embriones y ciertos tipos de cirugía.

Contenido

¿A quiénes debemos ofrecer la posibilidad de tratamientos de preservación de la fertilidad?

Las personas con ciertas enfermedades, trastornos y eventos de la vida que pueden afectar la fertilidad pueden beneficiarse con la conservación de la fertilidad. Entre esas personas se encuentran:

- Quienes hayan estado expuestas a sustancias químicas tóxicas en el lugar de trabajo o durante el servicio militar
- Mujeres con endometriosis
- Mujeres con fibromas uterinos
- Quienes están por recibir tratamiento por un cáncer
- Quienes están por recibir tratamiento por una enfermedad autoinmune, como el lupus
- Quienes tienen una enfermedad genética que afecta la fertilidad futura
- Quienes quieren postergar la llegada de los hijos

Actualmente estos se resumen en dos grupos principales:

1. Mujeres que desean postergar su maternidad.

El mejor momento para preservar la fertilidad sin indicación médica es antes de los 35 años. Más allá de los 38 años aunque se puede realizar, no es lo ideal, pues la calidad de los óvulos ya no será tan buena, lo que disminuye las probabilidades de un embarazo futuro.

2. A aquellos cuya fertilidad pueda verse comprometida en un futuro: enfermedades presentes o pacientes con indicación de quimioterapia, radioterapia o cirugías que afecten los órganos reproductivos y en los que exista una calidad seminal o reserva folicular todavía adecuada.

Cáncer y fertilidad

La tasa de detección de enfermedades oncológicas ha ido en incremento con el pasar de los años, asimismo, el desarrollo de los tratamientos para estas patologías han mostrado una gran evolución que ha permitido una gran esperanza de sobrevida y en algunos casos curación para estos pacientes, sin embargo, en ocasiones, los tratamientos contra el cáncer pueden disminuir la fertilidad o causar infertilidad en mujeres, hombres y niños y niñas. Estos efectos pueden ser transitorios o permanentes. El riesgo de infertilidad por el tratamiento contra el cáncer depende de varios factores:

- El tipo y la dosis de fármacos utilizados

- La dosis de radiación administrada y el lugar del cuerpo donde esta se dirige
- El tipo de cáncer
- La edad y el sexo del paciente
- Si el paciente tuvo problemas de fertilidad antes del tratamiento contra el cáncer

En el caso de las mujeres que aún no han pasado por la menopausia, los períodos menstruales pueden hacerse irregulares o interrumpirse durante los tratamientos contra el cáncer. Es probable que la fertilidad disminuya incluso si los períodos menstruales regulares continúan durante el tratamiento o vuelven a presentarse después de este. Además, el tratamiento contra el cáncer puede provocar una menopausia prematura, que acorta el período en el cual una mujer puede tener hijos. En el caso de los hombres, la disminución de la fertilidad puede continuar durante años ya que el cuerpo produce esperma de manera más lenta o ha interrumpido totalmente la producción de esperma.

En el caso de los niños a quienes se les ha diagnosticado cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, y la cirugía, todas pueden tener efectos perdurables en la salud reproductiva de un niño y causar infertilidad temporaria o permanente.

En el caso de pacientes oncológicos infantiles, el avance en los tratamientos ha incrementado notablemente la tasa de supervivencia, en países desarrollados 85% de niños/adolescentes sobreviven, en estos pacientes se aprecia qué, a futuro, tener hijos es una prioridad para los pacientes, más que para sus padres. Los tratamientos a los que deben someterse causan efectos en muchos casos irreversibles pues la quimioterapia y radioterapia son gonadotóxicas, siendo el riesgo de infertilidad es tan alto como 46% en varones y 30% de mujeres

Efectos adversos del tratamiento oncológico:

Varones

- Disfunción de células de Leydig que conlleva a presentar niveles más bajos de testosterona
- Disminución/ausencia de espermatozoides

- Daño de conductos espermáticos
- Disfunción sexual por daño nervioso pélvico
- Impotencia
- Disfunción eyaculatoria

Efectos adversos del tratamiento oncológico:

Mujeres

- Disminución de producción de hormonas ováricas, hipogonadismo transitorio o permanente
- Riesgo de falla ovárica
- Períodos más cortos de fertilidad por depleción de ovocitos que pueden conllevar a una menopausia precoz
- Interferencia con fertilización e implantación
- Fibrosis uterina o tubárica
- Dificultad para mantener gestación
- Insuficiencia vascular uterina

Oncofertilidad

En 2007, surge una nueva disciplina: Oncofertilidad que involucra el estudio y desarrollo de medidas de prevención y protección del impacto del cáncer y sus tratamientos en la salud reproductiva con el objetivo de proveer opciones reales a los pacientes cuyo futuro reproductivo puede verse afectado por el tratamiento oncológico que reciben.

Conjuntamente oncólogos y profesionales de la biología y medicina reproductiva deben diseñar protocolos de estudio, tratamiento y seguimiento para atender las necesidades especiales de los pacientes con cáncer y sus posibilidades de tener hijos en el futuro.

¿Por qué es importante hablar de Oncofertilidad?

Como ya hemos mencionado anteriormente, se observa un incremento de la incidencia de cáncer del 1,5%/año, se estima que un 2% mujeres menores de 40 años serán diagnosticadas de un cáncer y en la estadística, un 7% mujeres diagnosticadas de cáncer son menores de 40 años.

Con los tratamientos oncológicos, se aprecia un aumento de la esperanza de vida, aproximadamente unos 7.300 supervivientes/año de cáncer tienen menos

de 40 años, lo que nos conlleva a tener un planteamiento reproductivo tras la curación del cáncer.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA		
ALTO RIESGO	BAJO RIESGO	
- Agentes alquilantes - Independientemente de la fase del ciclo celular - Evitan replicación y transcripción - Daño a folículos primordiales	Actúan sobre el desarrollo y maduración de folículos antrales	
Alto riesgo	Riesgo 1/2	Bajo riesgo
Ciclofosfamida	Cisplatino	Metrotexato
Clorambucil	Adriamicina	5 fluoruracilo
Melfalán	Doxorrubicina	Vincristina
Procarbaccina		Bleomicina
Busulfán		Actinomicina D
Agentes quimioterápicos con riesgo desconocido		
Imatanib, erlotunib, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, trastuzumab, cetuximab, rapamicina		

Opciones para la preservación de la fertilidad

Opciones para las mujeres

- Criopreservación de embriones: El proceso en el cual se obtienen los óvulos de una mujer y luego se realiza una fertilización in vitro y se congelan los embriones obtenidos.
- Criopreservación de ovocitos: tras estimulación ovárica controlada convencional, se realiza la recolección y el congelamiento (vitrificación) de los ovocitos. En el caso de mujeres a las cuales no es posible someterlas a altos valores

de estradiol o en las cuales no haya tiempo de realizar una estimulación ovárica convencional es posible ofrecerles maduración in vitro de ovocitos.

- Ovariopexia o transposición ovárica: Mediante este procedimiento se trasladan quirúrgicamente los ovarios a otro lugar de su cuerpo, alejado de la zona donde recibe la radioterapia
- Criopreservación del tejido ovárico: El congelamiento de tejido ovárico que se extrae mediante cirugía (cuña de ovario u ooforectomía) y que puede colocarse nuevamente en el cuerpo después del tratamiento contra el cáncer.
- Supresión ovárica: El uso de determinadas hormonas para detener el funcionamiento de los ovarios. Las investigaciones actuales sugieren que esto no funciona bien para proteger la fertilidad durante el tratamiento contra el cáncer, pero los ensayos clínicos continúan.

Opciones para los hombres

- La criopreservación de esperma (también llamada banco de esperma) es un método efectivo para la preservación de la fertilidad. Incluye el congelamiento y el almacenamiento de esperma. Es mejor si se realiza antes de comenzar el tratamiento, ya que hay un riesgo mayor de producir daño genético al esperma obtenido una vez que comenzó el tratamiento.
- Otros métodos, como la criopreservación de tejido testicular y el reimplante, aún están siendo estudiados. Este método consiste en la extracción, el congelamiento y el almacenamiento de tejido testicular que luego puede colocarse nuevamente en el cuerpo después del tratamiento contra el cáncer.
- La terapia hormonal no es efectiva para preservar la fertilidad en los hombres.

Opciones para padres o tutores de niños y adolescentes con cáncer

- Los métodos estándar para preservar la

fertilidad en los adolescentes que han pasado por la etapa de la pubertad incluyen la criopreservación de semen para los varones y la criopreservación de ovocitos para las mujeres.

- Los métodos para preservar la fertilidad en los niños que no han pasado por la etapa de la pubertad aún están siendo estudiados e incluyen la criopreservación testicular para los varones y la criopreservación de ovarios para las mujeres.

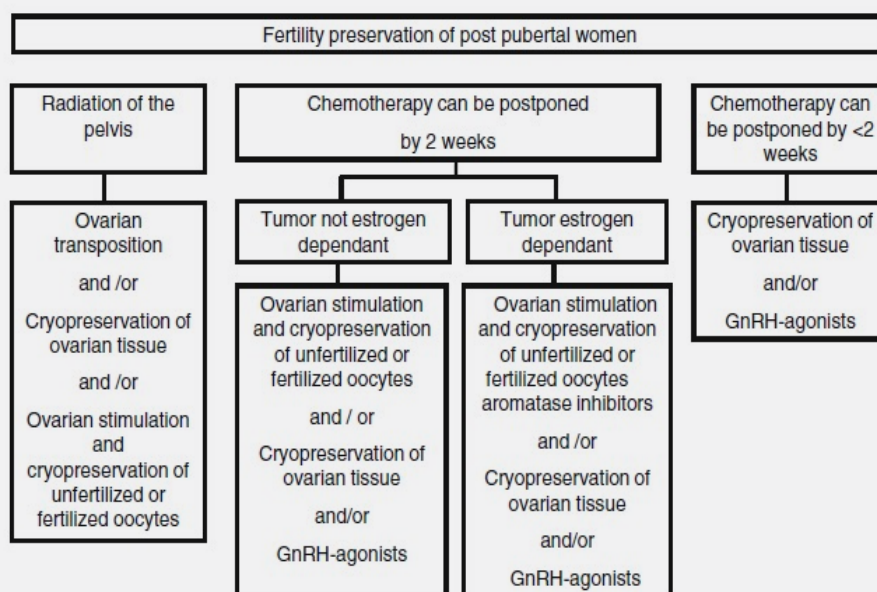


female reproductive options

OPTION	Embryo Freezing	Egg Freezing	Ovarian Tissue Freezing	Radiation Shielding of Gonads	Ovarian Transposition	Radical Trachelectomy	Ovarian Suppression	Donor Embryos	Donor Eggs	Gestational surrogacy	Adoption
MEDICAL STATUS	Standard	Experimental	Experimental	Standard	Standard	Standard	Experimental	Standard	Standard	Standard	Standard
DEFINITION	Harvesting eggs, in vitro fertilization and freezing of embryos for later implantation	Harvesting and freezing of unfertilized eggs	Freezing of ovarian tissue and reimplantation after cancer treatment	Use of shielding to reduce scatter radiation to the reproductive organs	Surgical repositioning of ovaries away from the radiation field	Surgical removal of the cervix with preservation of the uterus	Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Analogs or Antagonists used to suppress ovaries	Embryos donated by a couple	Eggs donated by a woman	Woman carries a pregnancy for another woman or couple	Process that creates a legal parent-child relationship
PUBERTAL STATUS	After puberty	After puberty	Before or after puberty	Before or after puberty	Before or after puberty	After puberty	After puberty	After puberty	After puberty	After puberty	After puberty
TIME REQUIREMENT	10-14 days from menses Outpatient surgical procedure	10-14 days from menses Outpatient surgical procedure	Outpatient surgical procedure	In conjunction with radiation treatments	Outpatient procedure	Inpatient surgical procedure	In conjunction with chemotherapy	Varies; is done in conjunction with IVF	Varies; is done in conjunction with IVF	Varies; time is required to find surrogate and implant embryos	Varies depending on type of adoption
SUCCESS RATES	Approximately 40% per transfer; varies by age & center Thousands of babies born	Approximately 21.6% per embryo transfer 200+ live births	Case reports of two live births	Only possible with selected radiation fields and anatomy	Approximately 50% due to altered blood flow and scattered radiation	No evidence of higher cancer recurrence rates in appropriate candidates	Unknown; conflicting results reported Larger randomized trials in progress	Unknown; higher than that of frozen embryo IVF transfers	40-50%	Similar to IVF – approximately 30%	N/A
COST	Approx. \$12,000/cycle; storage fees & pregnancy costs additional	Approx. \$12,000/cycle; storage fees & pregnancy costs additional	\$12,000 for procedure; storage fees & reimplantation costs additional	Generally included in cost of radiation	Unknown; may be covered by insurance	Generally included in the cost of cancer treatment	\$500/month	\$5,000-\$7,000 (in addition to costs for IVF)	\$5,000-\$15,000 (in addition to costs for IVF)	\$10,000-\$100,000	\$2,500-\$35,000
TIMING	Before or after treatment	Before or after treatment	Before or after treatment	During treatment	Before treatment	During treatment	During treatment	After treatment	After treatment	After treatment	After treatment
SPECIAL CONSIDERATIONS	Need partner or donor sperm	May be attractive to single women or those opposed to embryo creation	Not suitable if high risk of ovarian metastases Only preservation option for pre-pubescent girls	Expertise required Does not protect against effects of chemotherapy	Expertise required	Limited to early stage cervical cancer Offered at a limited number of centers	Does not protect from radiation effects	Donor embryo available through IVF clinics or private agencies	Patient can choose donor based on various characteristics	Legal status varies by state	Medical history often a factor

65 Broadway, Suite 603 • New York, NY 10006 • 888.994.HOPE tel • 212.242.4570 fax • www.fertilehope.org

© 2007 Fertile Hope



Criopreservación de la fertilidad			
Método	Ventajas	Desventajas	Embarazo
Congelación de embriones	• Método establecido. • Gran Difusión.	• No útil para prepúberes. • Posible objeción moral. • Necesidad de semen. • Requiere estimulación ovárica. • Tiempo mínimo para estimulación de 2-3 semana.	• 50-60%
Congelación de ovocitos	• No requiere disponer de espermatozoides. • Evita objeción moral.	• No útil en prepúberes. • Requiere ICSI. • En algunos lugares considerado experimental. • Requiere estimulación ovárica (no en MIV). • Tiempo mínimo para estimulación de 2-3 semanas.	• Congelación lenta: 1-10% • Vitricificación: 4-45%
Congelación de tejido ovárico	• No requiere disponer de espermatozoides. • Útil en prepúberes. • Evita objeción moral. • Puede realizarse en cualquier momento del ciclo. • En ocasiones preserva la función endocrina, independientemente de las posibilidades de fertilidad.	• Pérdida del 50% folículos y viabilidad limitada del injerto. • Puede requerir de TRA. • Experimental.	• En la actualidad hay publicado 17 niños nacidos vivos (sólo 1 por FIV, 16 gestaciones espontáneas, incluyendo gemelares)

Tasas de éxito

Las técnicas de preservación actuales como la vitricificación de ovocitos, permiten mantener sus propiedades intactas hasta el momento de su descongelación, con unas tasas de supervivencia muy elevadas de hasta el 98% en pacientes jóvenes (<35 años), estos ovocitos pueden mantenerse congelados durante el período deseado, no existe una limitación de tiempo.

La vitricificación no afecta negativamente a las tasas de éxito de los tratamientos reproductivos, ya que los gametos mantienen la misma calidad que la que tenían en el momento en que se conservaron. Las tasas de éxito logradas con óvulos previamente vitricificados de pacientes jóvenes, son similares a las obtenidas con óvulos en fresco, es decir, que no han pasado por un proceso de congelación y descongelación.

CONCLUSIONES

- Cada vez existen más personas interesadas en la preservación de su fertilidad por diversos motivos.
- Hay opciones para ayudar a preservar la fertilidad en hombres y mujeres, como así también en niños con cáncer.
- Debido a que determinados tipos de tratamientos contra el cáncer pueden disminuir la fertilidad de una persona, es importante hablar con su médico sobre cómo afectará cada tipo de tratamiento su fertilidad antes de comenzar el tratamiento.
- Pida una derivación a un especialista en reproducción para analizar este tema de la preservación de la fertilidad, incluso si no sabe si desea tener hijos.

- La ASCO (American Society of Clinical Oncology) recomienda que todos los pacientes con cáncer y los padres o tutores de niños con cáncer analicen el riesgo de infertilidad y las opciones de preservación de la fertilidad con sus médicos lo antes posible antes de comenzar el tratamiento contra el cáncer.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por la autora.

Conflictos de interés

La autora no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. (n.d.). NCI dictionary of cancer terms: Ovarian transposition. Obtenido el 13 de enero de 2017 en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/trasposicion-ovarica>
2. Gris-Martínez JM, Callejo Olmos J. Téc
3. Batiza Resendiz V, Aguilar Melgar A. Preservación de la fertilidad: opinión de un grupo de expertos. *Ginecol Obstet Mex.* 2020; 88 (11): 767-805.
4. nicas de preservación de la fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad. Guía 27.
5. Dillon KE, Gracia CR. Young adult patients and oncofertility. *Curr Treat Options Oncol.* 161-73,2012.
6. Green DM et al. Fertility of female survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 27:2677-85, 2009.
7. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2013). Fertility preservation. Obtenido el 31 de mayo de 2016 en <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/citas-sexo-y-reproducci%C3%B3n>
8. Loren, A. W., Mangu, P. B., Beck, L. N., Brennan, L., Magdalinski, A. J., Partridge, A. H., et al. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 31(19), 2500–2510.
9. ASCO. (2016). Fertility concerns and preservation for men. Obtenido el 31 de mayo de 2016 en <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/citas-sexo-y-reproducci%C3%B3n/preocupaciones-acerca-de-la-fertilidad-y-la-conservaci%C3%B3n-en-hombres>
10. ASCO. (2016). Fertility concerns and preservation for women. Obtenido el 31 de mayo de 2016 en <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/citas-sexo-y-reproducci%C3%B3n/preocupaciones-acerca-de-la-fertilidad-y-la-conservaci%C3%B3n-en-mujeres>

Correspondencia:

Nadya Manrique Espinoza
Clínica Internacional SB

E-mail: nadya.manrique@medicos.ci.pe

Linfoma folicular con afectación duodenal: reporte de caso

Encarnacion Minaya, Martha Milagros^a
Diaz Ferrer, Javier^b
Moran Tisoc, Lucinda^c

RESUMEN

El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de presentación del linfoma no Hodgkin (LNH) extraganglionar. El linfoma folicular primario intestinal (LFPI) es una entidad linfoproliferativa de presentación rara y conforman entre el 1% al 4% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal. (1) Tienen un curso, manejo y pronóstico muy diferente de otros tumores, por lo que es importante conocerlos y tenerlos en mente como un diagnóstico diferencial posible en el ejercicio clínico y endoscópico diario. Afectan más a los adultos jóvenes, con una mayor frecuencia en hombres. (1) Reportamos el caso de una mujer de 38 años de edad con linfoma primario del intestino delgado de Litipo folicular con displasia de bajo grado.

Abstract

Aortic rupture is a serious disease with high mortality. The typical symptom is acute chest or back pain. Less frequently, patients may present hemoptysis due to aortobronchial fistulas, this can delay the diagnosis of an aortic rupture, so considering this pathology within the differential diagnosis is important, due to the urgent management that this pathology warrants. Computed tomography (CT) is the imaging test of choice for the study of these patients, due to its speed of acquisition and the valuable diagnostic information provided.

Palabras clave: Linfoma gastrointestinal primario; linfoma folicular primario intestinal.

Key words: Primary gastrointestinal lymphoma; primary intestinal follicular lymphoma, extranodal non-Hodgkin lymphoma; follicular lymphoma of the small intestine.

a. Residente 3er año de gastroenterología. Clínica Internacional-Sede San Borja
b. Tutor del Residentado de la USMP. Clínica Internacional-Sede San Borja
c. Médico- Gastroenterólogo. Clínica Internacional-Sede San Borja

Cómo citar el artículo: Cómo citar el artículo: Minaya M, Diaz J, Tisoc LRodríguez Z. Linfoma folicular con afectación duodenal: reporte de caso. RCCI. 2021;11(2): 58-62

Introducción

Los linfomas primarios del tracto digestivo son los linfomas extra ganglionares más frecuentes, siendo más frecuente su mayor localización a nivel del estómago. Los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma células grandes B difuso, el linfoma de la zona marginal (MALT) y el linfoma del manto. El linfoma folicular primario intestinal (LFPI) es una entidad linfoproliferativa reconocida desde 2008 y resulta ser una variante del Linfoma folicular nodal⁽²⁾. La mayoría ocurren en el duodeno en su segunda porción, presentándose endoscópicamente como pólipos múltiples.

El linfoma folicular (LF) es el segundo más frecuente en los países occidentales y en los Estados Unidos, constituyendo el 35% de los linfomas no Hodgkin (LNH)⁽³⁾. Además, es el subtipo más frecuente de linfoma indolente.⁽³⁾

En el Perú según estudio de Diumenjo et al., el linfoma folicular constituye el segundo en frecuencia luego de los linfomas de alto grado de células B.⁽⁴⁾

Caso clínico

En este trabajo presentamos el caso de un LFPI localizado a nivel de la segunda porción del duodeno. La información clínica fue obtenida de la historia clínica. Paciente mujer de 39 años natural y procedente de Lima, sin antecedentes de importancia, niega toma de medicamentos que cursa con un tiempo de enfermedad de 3 meses, caracterizado de diarrea, por lo que se realiza una endoscopia alta y colonoscopia en la clínica internacional sede San Borja. En la endoscópica alta se evidencia una zona de mucosa elevada, granular de aspecto adenomatoso hacia la pared posterior de la segunda porción duodenal, se biopsia dicha zona, aparte de evidenciar una gastropatía eritematosa y nodular antral (Figura 1). La patología concluyó con expansión linfoide atípica de patrón nodular relativamente homogénea, sugestiva de proceso linfoproliferativo, y una gastritis crónica superficial leve inactiva con *Helicobacter pylori* negativo. Se le realiza

inmunohistoquímica, mostrando positividad para CD20, CD10, BCL-6 y BCL-2, negatividad de CD3, CD5, Ki67 30% heterogéneo, siendo estos resultados con el aspecto histológico, consistentes con linfoma folicular primaria de bajo grado. (Figura 2) Se le realiza estudio de imágenes para descartar extensión siendo estas negativas solo evidenciando leve engrosamiento en la región antro-pilórica del estómago, sin alteración de las estructuras circundantes.

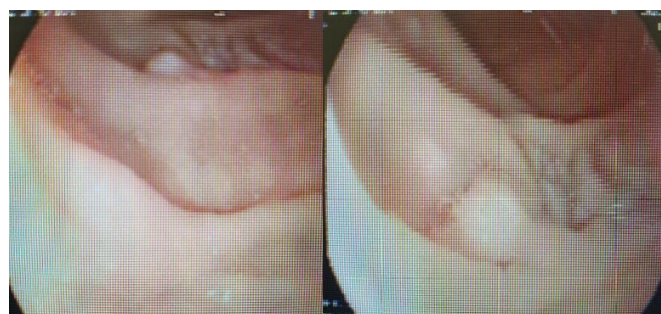


Figura 1: Endoscopia digestiva alta con área de mucosa elevada de aspecto granular, polipoide hacia la pared posterior de la segunda porción duodenal.

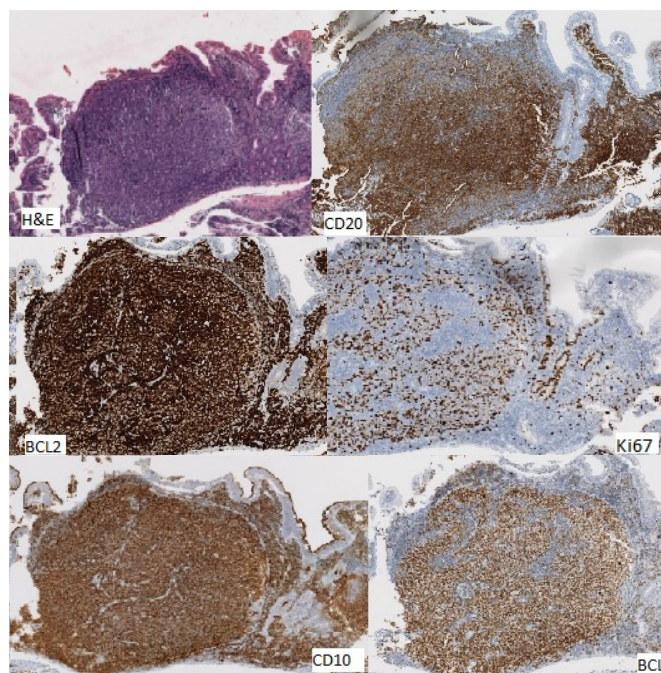


Figura 2: Biopsias de mucosa duodenal con folículos linfoides prominentes, voluminosos, homogéneos en preparaciones de H&E y de inmunohistoquímica que muestra actividad para CD20, BCL2, CD10 y BCL6 y marcación negativa para CD3 (-) y CD23 (-), con índice de proliferación de 30% heterogéneo (Ki-67). Estos hallazgos corresponden al aspecto histológico de las lesiones polipoides confluentes observadas en la endoscopia

Discusión

Los linfomas extraganglionares se originan en cualquier parte fuera de la región ganglionar teniendo una significativa porción del tejido linfoide a nivel del tracto gastrointestinal. Cada segmento puede presentar neoplasias primarias y también secundarias a linfomas nodales contiguos, suelen estar ubicados entre la lámina propia y submucosa. Estos linfomas primarios son raros siendo el 30% en frecuencia, siendo su presentación extranodal mas frecuente a nivel de estomago y con menor frecuencia el resto del tracto gastrointestinal.

Se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de linfomas gastrointestinales, entre los cuales se destacan la infección por *Helicobacter pylori*, la inmunosupresión después de trasplantes de órganos sólidos, las enfermedades celíaca e inflamatoria intestinal y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. ⁽¹¹⁾

Para ayudarnos al diagnóstico Dawson et al., postuló cinco criterios que deben cumplirse para el diagnóstico: ausencia de adenopatías palpables superficiales, estudios de imágenes normales, analítica hemática normal y compromiso predominante de un solo segmento del tracto GI con compromiso nodal (si existe) de la misma zona de drenaje del intestino y ausencia de compromiso del hígado o el bazo. ⁽⁵⁾ El linfoma folicular de tipo duodenal (LF-D) es una entidad nueva e infrecuente, que ha sido reconocida en la última actualización de la WHO del 2016, suele ser localizado y sin compromiso nodal. Casi siempre es diagnosticado en estadio temprano y tiene predilección por el sexo femenino, a diferencia de los linfomas folicular nodales son diagnosticados en estadios avanzados. ⁽⁶⁾ La mayoría de pacientes son diagnosticados incidentalmente por medio de la endoscopia, como sucedió en el caso de nuestra paciente. Las manifestaciones clínicas son usualmente síntomas gastrointestinales superiores, como: dolor abdominal, náuseas, vómitos y en algunos casos sangrado gastrointestinal alto. En nuestro caso solo ingresa por un cuadro de diarrea de tres meses de evolución sin otros antecedentes de importancia.

No existe predilección en cuanto al sexo y el promedio de edad oscila entre los 59 y 65 años. ^(7,8) La mayoría se presenta con enfermedad localizada (66% con estadio I, y 27% con estadio II) (9-11). Los LFPI son usualmente unifocales, sin embargo, se reportaron casos multifocales.

A nivel endoscópico suele evidenciarse como nódulos blanquecinos solitarios, múltiples o lesiones polipoides entre 1 a 5mm, estas lesiones pueden volverse ulceradas donde es necesaria la toma de biopsia que abarque todo el borde para un buen diagnóstico. ⁽⁹⁾ La segunda porción del duodeno es la más común, pero puede presentarse en cualquier parte del intestino delgado. ⁽¹⁰⁾

A nivel histológico el linfoma folicular primario duodenal muestra centros germinales bien circunscritos junto con centrocitos y pocos centroblastos sin macrófagos visibles y sin zonas de manto. Las células linfoides son pequeñas y con contorno nuclear irregular que generalmente están presentes fuera de las estructuras foliculares, afectando con predominio en la mucosa y submucosa. Las células tumorales se encuentran en el mucosal villi; siendo esto diferente con los otros subtipos de linfoma, que se encuentran comúnmente entre las áreas submucosa y subserosa. Por lo general es de bajo grado (Grado 1 y 2) y la transformación histológica es muy rara. ⁽¹²⁾ En cuanto al inmunofenotipo, las células neoplásicas muestran un similar patrón al del linfoma folicular-nodal, expresando positividad de CD20, CD79a, CD10, BCL-6, BCL-2 y BACH2, y muestran una falta de expresión para los marcadores CD5, CD23, CD43, ciclina D1, MUM-1, Blimp-1 y células T. ⁽⁹⁾

El diagnóstico diferencial incluye linfoma del manto, linfoma de células marginales (MALT) e hiperplasia linfoide reactiva. El linfoma del manto y el MALT presentan células pequeñas a intermedia de linfocitos B, con linfocitos tipo manto con ocasionales centroblastos y células plasmáticas, respectivamente. El LF expresa CD10, CD20 y Bcl2 en las células tumorales de manera característica, a diferencia de las células del Linfoma del Manto que son CD5 y ciclina D1 positivas. El linfoma

MALT presenta negatividad para CD10, CD5 y ciclina D1. Nuestro caso, claramente detectó una población de células pequeñas con fenotipo B y expresión característica del CD10, CD20 y Bcl2.

Con respecto al pronóstico, se ha establecido que la sobrevida del LFPI es mejor que su contraparte nodal, ya que estos tumores son localizados y de bajo grado, presentando un mejor pronóstico.

Existen diferentes modalidades de tratamiento para los linfomas no Hodgkin, cuya selección depende del tipo, grado histológico y del estado clínico. Los esquemas de tratamiento deben personalizarse de acuerdo con las características particulares de cada paciente. De acuerdo con las recomendaciones del British National Lymphoma Investigation 2003.⁽¹³⁾

- Manejo expectante: observación sin iniciar tratamiento, realizado en los pacientes con enfermedad local sin evidencia de diseminación y que no presenten prurito, pérdida de peso, fiebre mayor de 38,5 °C, sudoración nocturna, rápida progresión de la enfermedad, compromiso de órganos vitales, y de la médula ósea, lesiones óseas, infiltración renal y compromiso macroscópico del hígado.

- Tratamiento específico para pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad, quienes presenten los hallazgos mencionados y para quienes están disponibles las siguientes opciones: 1) Radioterapia, 2) Quimioterapia, 3) Terapia biológica con interferón y Rituximab, 4) Radioinmunoterapia: administración sistémica de anticuerpos monoclonales (anti-CD20), conjugados con un radioisótopo, que permite dirigir la radioterapia específicamente contra las células tumorales.

En el caso de nuestra paciente que es un linfoma folicular grado I, suele tener un curso indolente, pero puede mostrar transformación a un linfoma B difuso de célula grande. Por lo cual, en este caso al ser de crecimiento lento, el tratamiento quimioterapéutico que se implementó fue la combinación de ciclofosfamida, vincristina, prednisona en combinación con el rituximab;

conocido como esquema R-CVP. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico obtenido por ingeniería genética, que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína que se expresa en los linfocitos B.⁽¹⁴⁾

Conclusión:

Presentamos el caso de una paciente adulta con un linfoma folicular primario duodenal, siendo una neoplasia infrecuente, de bajo grado, habitualmente diagnosticada incidentalmente en estadios tempranos y suelen ser de buen pronóstico. Bajo una endoscopia alta de control se observa una lesión de aspecto polipoide en la segunda porción del duodeno; su diagnóstico específico se llegó a establecer por estudio histológico e inmunohistoquímico, excluyendo hiperplasia linfoide folicular reactiva y linfomas B, dentro de los primeros diagnósticos diferenciales. Siendo estos tumores de buen pronóstico se transfiere a área de oncología para su tratamiento oportuno.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores.

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma*. 2006;47(10):2140-6
2. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707. [PMID: 21390139].
3. Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(1):5-11. [PMID:14695759].
4. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S168-S177.
5. Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(5):1371-88.
6. Mamessier E, Song JY, Eberle FC, Pack S, Drevet C, Chetaille B, et al. Early lesions of follicular lymphoma: A genetic perspective. *Haematologica*. 2014;99(3):481-8.
7. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, et al. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: A multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci*. 2011;102(8):1532-6.
8. Seki A, Iwamuro M, Yoshioka M, Fujii N, Okada H, Nose S, et al. Primary duodenal follicular lymphoma treated with rituximab monotherapy and followed-up for 15 years. *Acta Med Okayama*. 2015;69(5):301-6.
9. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuti Y, et al. Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics. *Mod Pathol*. 2013;26(1):22-31.
10. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: A retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1445-51.
11. Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M. Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2007; 27: 1371-1388
12. Mori M, Kobayashi Y, Maeshima AM, Gotoda T, Oda I, Kagami Y, et al. The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2010;21(7):1500-5.
13. Rohatiner AZ, Davies A, Montoto S, Lister TA. Follicular Lymphoma (Chapter 19) in: The lymphomas. Second edition. Elsevier Inc; 2006. p. 348-365.
14. Assar AN. Primary small intestinal lymphoma presenting as a groin abscess. *Saudi J Gastroenterol*. 2009;15(1):64-5.

Correspondencia:

Martha Milagros Encarnación Minaya
Clínica Internacional SB

E-mail: milagrosmminaya@gmail.com

Dolor torácico y hemoptisis como síntomas de rotura de aorta torácica: a propósito de un caso

Dra. Natalí Angulo Carvallo^a
Dra. Zoila Rodríguez Urteaga^b

RESUMEN

La rotura aórtica es una patología grave con alta mortalidad. El síntoma típico es el dolor torácico o dorsal agudo. En menor frecuencia, los pacientes pueden presentar hemoptisis por fístulas aortobronquiales, esto puede retrasar el diagnóstico de una rotura aórtica, por lo que considerar a esta patología dentro del diagnóstico diferencial es importante, debido al manejo urgente que amerita esta patología. La tomografía computarizada (TC) es el examen de imágenes de elección para el estudio de estos pacientes, por su rapidez de adquisición y por la valiosa información diagnóstica proporcionada.

Abstract

Aortic rupture is a serious disease with high mortality. The typical symptom is acute chest or back pain. Less frequently, patients may present hemoptysis due to aortobronchial fistulas, this can delay the diagnosis of an aortic rupture, so considering this pathology within the differential diagnosis is important, due to the urgent management that this pathology warrants. Computed tomography (CT) is the imaging test of choice for the study of these patients, due to its speed of acquisition and the valuable diagnostic information provided.

Palabras clave: Rotura de aorta, síndrome aórtico agudo, hemoptisis.

Keywords: Aortic rupture, acute aortic syndrome, hemoptysis.

a. Cardióloga especialista en Imágenes Cardíacas. Médico de la unidad de Imágenes cardiovasculares del Centro de diagnóstico por Imágenes (CDI) de Clínica Internacional. Servicio de ayuda al Diagnóstico y tratamiento. Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peshiera Carrillo” – INCOR.

b. Radióloga. Coordinadora de la unidad de Diagnóstico Tóraco-abdominal y médico de la Unidad de Imágenes Cardiovasculares del CDI de Clínica Internacional.

Cómo citar el artículo: Angulo N, Rodríguez Z. Dolor torácico y hemoptisis como síntomas de rotura de aorta torácica: a propósito de un caso. Interciencia RCCI. 2021;11(2): 63-67

Presentación del caso

Paciente mujer de 76 años de edad, con antecedente de malaria, hace 30 años; de diabetes mellitus tipo 2, sin tratamiento; así como de Covid-19, con prueba serológica positiva para IgG. Reportó exposición de larga data al humo de leña. Negaba traumatismos recientes, así como antecedentes de tuberculosis.

La paciente refería dolor en pecho y espalda de 3 meses de evolución, que se asociaban a fiebre de 39°, así como a pérdida de peso, por lo que, en su ciudad de origen recibió inicialmente tratamiento para infección urinaria. Ante la persistencia de los síntomas se le realizó una TC del tórax sin contraste, que reportó un probable “absceso mediastinal”; por lo que recibió terapia antibiótica de amplio espectro. Pese al tratamiento, dos semanas antes de su ingreso, el dolor torácico se agudizó, a nivel de la región precordial, agregándose escasa hemoptisis al cuadro clínico, así como leve dificultad respiratoria, por lo que fue llevada a nuestra institución.

Al examen físico presentaba regular estado general. En la auscultación pulmonar se apreció murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, así como crepitantes en ambas bases. La frecuencia respiratoria fue de 24 por minuto. En la auscultación cardiovascular los ruidos cardíacos eran rítmicos y taquicárdicos, con frecuencia cardíaca de 112 latidos por minuto. La presión arterial fue de 140/70 mmHg. La saturación de oxígeno al aire ambiente de 92% y la temperatura corporal 36.6°C. El resto del examen físico no mostraba alteraciones.

En el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal, además de ondas T negativas asimétricas y pobre progresión de onda R en precordiales.

En el perfil hemático se observó hemoglobina de 10 g/dl, leucocitos 11 750 cel/ μ L con 0% de bastonados. La proteína C reactiva fue de 379 mg/l, la procalcitonina de 0.6 ng/ml. La troponina T fue negativa.

Ante la sospecha de absceso o probable neoplasia pulmonar, se le solicitó una tomografía computarizada de tórax con contraste, donde se apreció signos de leve enfermedad ateromatosa en la aorta torácica y la presencia de pseudoaneurisma dependiente de la pared superior del arco aórtico, localizado inmediatamente posterior al origen de la arteria subclavia izquierda (Figura 1 y 2). Se asociaba a colección hiperdensa circundante, que no realizaba luego de la administración de la sustancia de contraste, en relación a hematoma (Figura 3 y 4); el que presentaba escasas y pequeñas burbujas de aire en su interior, apreciándose además signos de comunicación con un pequeño bronquio sub segmentario distal, compatible con fistula aortobronquial (Figura 5 y 6). Se apreció además signos de hipoventilación en el parénquima pulmonar y mínimo derrame pleural bilateral, de aproximadamente 5%.

Los familiares de la paciente pidieron referencia a un hospital del estado para el manejo y tratamiento, donde evolucionó de forma desfavorable.

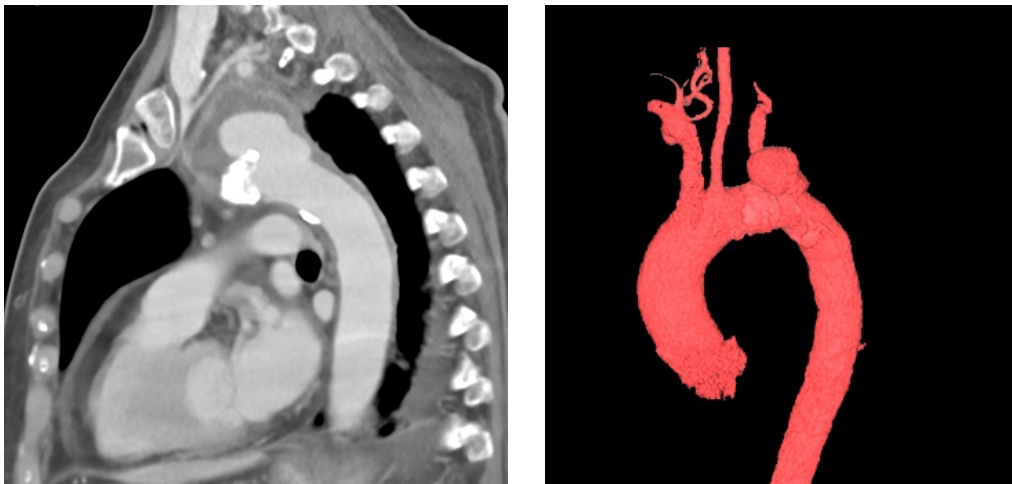


Figura 1 y 2: La tomografía de tórax con contraste en plano sagital y la reconstrucción tridimensional de la aorta torácica con volume rendering technique (VRT) muestran dilatación sacular bilobulada, bien delimitada, de 24 mm de diámetro mayor, dependiente de la pared superior del arco aórtico, que guarda comunicación con la luz aórtica y que se opacifica con el contraste, en relación con pseudoaneurisma.

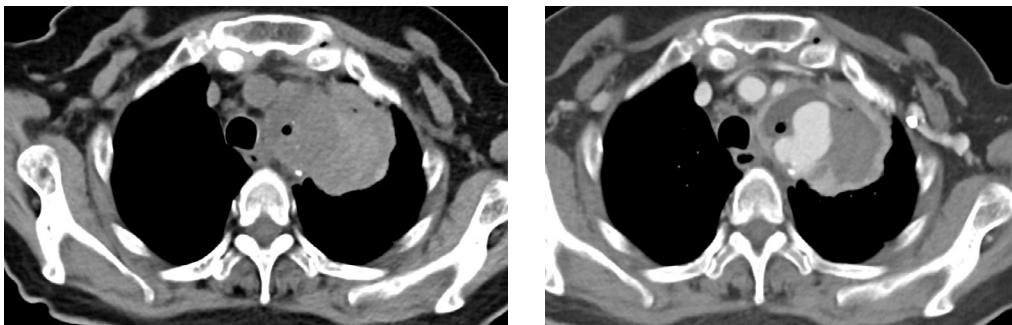


Figura 3 y 4: La tomografía de tórax sin contraste y con administración de la sustancia de contraste, en plano axial, muestran imagen sacular lobulada (flecha gruesa), que se opacifica intensamente con la sustancia de contraste, en relación con pseudoaneurisma. Se observa además hematoma hiperdenso en la fase sin contraste (flecha fina) que no realza con el contraste, en relación a pseudoaneurisma roto. Nótese además pequeñas burbujas de aire, en el margen lateral derecho y anterior del hematoma.

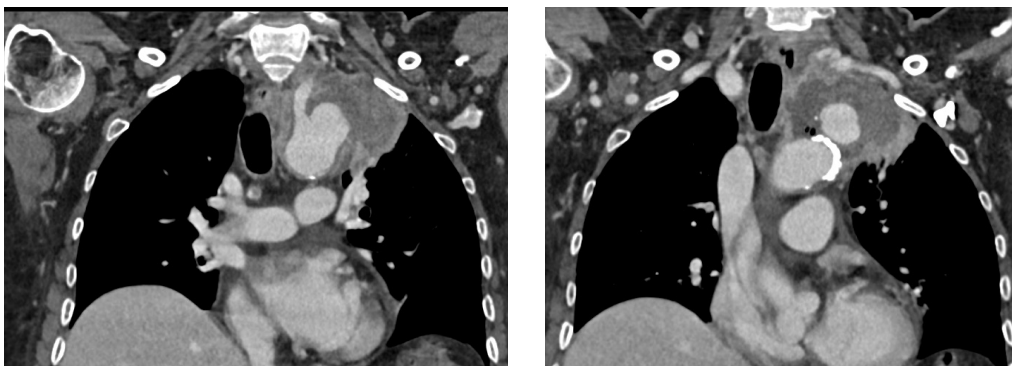


Figura 4 y 5: Tomografías de tórax con contraste, en plano coronal, muestran la estrecha relación del pseudoaneurisma con el origen de la arteria subclavia izquierda y la extensión del hematoma hasta el nivel de la apertura torácica superior. Se observa además pequeñas burbujas de aire en el interior del hematoma, así como un pequeño bronquio distal que impresiona comunicar con el hematoma, compatible con fistula aortobronquial.

Discusión

La rotura aórtica es una patología que tiene una alta mortalidad, llegando al 76% a las 24 horas, luego de desarrollar una hemorragia interna. El síntoma principal es el dolor torácico o dorsal agudo. Raramente los pacientes pueden presentar hemoptisis por fístulas aortobronquiales debido a la erosión de las estructuras mediastínicas.¹ La mayoría de las fístulas aortobronquiales (90%) ocurren entre la aorta descendente y el pulmón izquierdo.²

La TC es el examen de imágenes de elección para el estudio de estos pacientes, debido a que se realiza rápidamente, no es invasivo y proporciona gran información diagnóstica. El estudio debe consistir en una primera fase sin contraste, seguida de otra con contraste. Además de la aorta torácica, debe adquirirse en el mismo estudio la aorta abdominal, las arterias ilíacas y femorales, necesarios para planificar el tratamiento quirúrgico o endovascular.¹ La TC permite obtener imágenes de toda la aorta en una sola adquisición, sin necesitar mayor cantidad de contraste.

En la TC sin contraste, la rotura aórtica se presenta como un hematoma de alta atenuación. En el estudio con contraste puede visualizarse extravasación del material de contraste de la luz aórtica. Cuando se desarrolla una fístula aortobronquial, como en el caso de la paciente, se encuentra consolidación en el pulmón adyacente por hemorragia, mientras que la comunicación fistulosa en sí misma no se suele ver en la tomografía. Otros signos de rotura contenida son la presencia de una “media luna” de alta atenuación en el trombo mural y el “signo del abrazo aórtico”, en el que la pared aórtica posterior se amolda al cuerpo vertebral.²

La presentación de síntomas poco comunes, como hemoptisis, pueden retrasar el diagnóstico de una rotura aórtica. Por lo que considerar a la patología aórtica dentro del diagnóstico diferencial es importante, debido al manejo urgente que requiere por su alta mortalidad.

Se destaca la importancia de la tomográfica de tórax como método diagnóstico de alta precisión, que ayuda a discernir claramente entre lesiones de origen pulmonar, mediastinal o vascular, permitiendo llegar a un diagnóstico preciso, lo que permite un adecuado tratamiento y manejo de los pacientes.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
2. Agarwal PP, Chughtai A, Matzinger FR, Kazerooni EA. Multidetector CT of thoracic aortic aneurysms. Radiographics. 2009 Mar-Apr;29(2):537-52. doi: 10.1148/rg.292075080.

Correspondencia:

Natali Angulo Carvallo
Clínica Internacional SB

E-mail: natali.angulo@medicos.ci.pe

Normas para la publicación de artículos en Interciencia Médica

INTERCIENCIA MÉDICA Revista Científica de la Clínica Internacional[®], es una publicación trimestral cuyo objetivo es la difusión de manuscritos sobre temas médico-científicos, tanto en los aspectos clínicos como experimentales. INTERCIENCIA MÉDICA ofrece una versión electrónica *on-line* con contenidos completos de entrada libre en: <http://www.clinicainternacional.com.pe/>

1 CONTENIDO

INTERCIENCIA MÉDICA consta de las siguientes secciones básicas: editorial, artículo original, artículo de revisión, caso clínico y cartas al editor.

2 REMISIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe

3 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

CARACTERÍSTICAS GENERALES

3.1 Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas, ni haber sido aceptados para su publicación. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

3.2 La extensión y número máximo de figuras, tablas y referencias permitidas es:

3.3 Para la redacción de los trabajos, los autores pueden utilizar como guía los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*,

	Extensión ^a	Figuras	Tablas	Referencias
Artículo original	32 000	8	6	60
Artículo de revisión	42 000	8	4	100
Caso clínico	22 000	4	2	30
Cartas al editor	3 000	0	0	6

^a La extensión máxima contempla los espacios en blanco entre caracteres, e incluye bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

(<http://www.icmje.org>). El envío de artículos deberá incluir un archivo en Microsoft Word con el texto y tablas del artículo, en letra *Times New Roman* n° 12 a doble espacio, y los distintos archivos con las figuras (un archivo para cada figura, indicando el programa utilizado para su elaboración).

3.4 Los trabajos sometidos a INTERCIENCIA MÉDICA para su publicación, podrán remitirse en español o inglés. En los trabajos enviados en inglés, todo el proceso de revisión se realizará en este idioma; posteriormente se traducirán al español para su publicación en los números regulares, reservándose INTERCIENCIA MÉDICA, la posibilidad de publicarlos también en el idioma original. En todo caso, los autores de habla hispana deberán facilitar una versión en español para su publicación.

3.5 Los autores pueden sugerir la sección que consideren más apropiada para valorar su publicación,

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

aunque el Comité Editorial no asume el compromiso de seguir dicha sugerencia.

3.6 Los trabajos se acompañarán de una carta de presentación dirigida al Editor en Jefe de INTERCIENCIA MÉDICA, donde se hará constar la conformidad de todos los autores con los contenidos del manuscrito y los posibles conflictos de intereses. La carta será remitida al correo electrónico a editorinterciencia@cinternacional.com.pe

4 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: PARTES

El manuscrito constará básicamente de tres partes:

4.1 **Primera parte.** Empezará con el título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento(s) e institución(es) donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección (de oficina) del autor responsable de la correspondencia, (incluyendo número de fax y correo electrónico de contacto, aunque dicho autor podrá solicitar que estos últimos datos no se publiquen), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de intereses (o mencionar su inexistencia). La primera parte culminará con el resumen estructurado, palabras clave, y palabras de cabecera (opcional), resumen en inglés, y palabras clave en inglés.

4.2 **Segunda parte.** La segunda parte contendrá el cuerpo del artículo, que se dividirá en apartados, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y métodos, Resultados y Discusión.

Artículo de revisión: Introducción, Contenido (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

Casos clínicos: Introducción, Caso/s clínico/s y Discusión.

La segunda parte finalizará con las Referencias (bibliografía), y los pies de las figuras.

4.3 **Tercera Parte.** En la tercera y última parte del manuscrito se incluirán las tablas, cada una de ellas en una hoja aparte o separada por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título y finalizará con su pie correspondiente (si existe).

Las figuras siempre se presentarán aparte, cada una en un archivo.

5 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: ESTRUCTURA DEL TEXTO

5.1 **Resumen.** Debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y estructurarse para los casos de trabajos originales y revisiones, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Objetivo, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y Métodos, Resultados y Conclusiones.

Artículo de revisión: Introducción, Objetivo, Desarrollo y Conclusiones.

Casos clínicos: Deben ser no estructurados, en texto corrido, no incluir introducción, reporte del caso, ni conclusiones.

5.2 **Palabras clave.** Se incluirán por lo menos tres palabras claves en castellano e inglés, ordenadas alfabéticamente y separadas por un punto, que deben permitir la clasificación e identificación de los contenidos del manuscrito. Se utilizarán preferentemente los términos incluidos en la lista del *Medical Subject Headings* de *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)

5.3 **Palabras de cabecera.** Corresponde a una frase breve (dos o tres palabras) que aparece en el margen superior derecho del artículo impreso.

5.4 **Desarrollo del manuscrito.** Recomendamos revisar la información brindada en el siguiente enlace: http://www.icmje.org/manuscript_1prepare.html

- a) **Introducción/objetivo:** Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización.
- b) **Métodos:** En esta sección se debe incluir solo la información que estuvo disponible en el plan o protocolo del estudio que está siendo redactado. Toda la información obtenida durante el estudio debe estar en los resultados.

Selección y descripción de los participantes. Describir claramente si se trata de un estudio observacional o hay participantes bajo experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo controles), incluir los criterios de elegibilidad y criterios de exclusión y una descripción de la procedencia de la población. Se debe siempre explicar, cómo el uso de variables como edad y género, son objeto de la investigación; por

ejemplo, por qué solo participantes de ciertas edades fueron incluidos en el estudio, o por qué las mujeres fueron excluidas. Lo principal es dejar en claro cómo y por qué, un estudio fue realizado de una forma en particular.

Información técnica. Identificar los métodos, equipos (nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos, lo suficiente como para permitir a otros reproducir los resultados; dar las referencias de métodos establecidos, incluyendo métodos estadísticos; describir métodos nuevos que han sido sustancialmente modificados, dar las razones por las cuales estos han sido utilizados y evaluar sus limitaciones. Identificar con precisión todas las medicinas y químicos usados, incluyendo su nombre genérico, dosis y ruta de administración.

Los autores que envían manuscritos de revisión deberían incluir una sección describiendo los métodos usados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar la información. Estos métodos deberían también ser mencionados en el resumen.

Estadística. Describir los métodos con suficiente detalle como para que un lector entrenado con acceso a los datos originales pueda verificar los resultados reportados. En la medida de lo posible, cuantificar los resultados y presentarlos con apropiados indicadores de medida de error o incertidumbre (como el intervalo de confianza). No presentar solamente pruebas de hipótesis estadísticas, como el valor de P. Definir los términos estadísticos, abreviaciones y demás símbolos, especificar qué *software* se ha usado.

- c) Resultados: Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.
- d) Discusión: Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio. No deben discutirse datos que no se hayan descrito en los resultados. Se considera de especial interés la discusión de estudios previos publicados en español y en especial en el Perú. Las conclusiones deben incluirse en este apartado, salvo en las Revisiones.
- e) Referencias: Deben estar actualizadas. Se identificarán en el texto mediante números arábigos en superíndice

y se enumerarán correlativamente por orden de aparición, describiéndose en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). El año de publicación se situará inmediatamente después del título abreviado de la revista. Si una referencia se halla pendiente de publicación deberá describirse como [*in press*], siendo responsabilidad de los autores la veracidad de esta. Los títulos de las revistas se abreviarán según las recomendaciones de la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). No es admisible la referencia de comunicaciones personales. Ejemplos de referencias se ofrecen en la dirección web del *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

- f) Tablas: Se presentarán en formato de texto, nunca como una figura incrustada en el documento. Cada tabla se presentará separada por un salto de página, indicando claramente su numeración (en números arábigos) correlativa según la aparición en el texto. El pie de tabla detallará el significado de las abreviaturas que aparezcan en ella, así como las llamadas, señaladas correlativamente con una letra en superíndice (p. ej. a, b). Si el autor propone una tabla obtenida de otra publicación, debe tener el correspondiente permiso y acompañarlo, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.
- g) Figuras: Para las fotografías (digitalizadas) el mejor formato es TIFF, con resolución de 300 ppp para un tamaño de imagen de 8,5 cm de ancho (y proporciones inversas equivalentes, es decir, 150 ppp para una anchura de imagen de 17 cm, etc.). Independientemente del programa con que se hayan elaborado, las figuras (especialmente gráficos) deben permitir su posterior tratamiento y manipulación informática por parte de la editorial, por lo que nunca deberán incrustarse en un documento sin el vínculo con el programa que las ha creado. Las letras, números y símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve su ilegibilidad. Las figuras se enumerarán correlativamente en números

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

arábigos según la aparición en el texto. Si el autor propone una figura obtenida de otra publicación debe tener el correspondiente permiso y acompañarlo.

Los pies de figura se incluirán con el artículo, nunca formando parte de la misma figura. Las secciones de Correspondencia y Cartas al Director nunca contendrán figuras, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.

- h) Uso de medidas: Las medidas para la altura, peso y volumen deben ser reportadas en unidades métricas (metro, kilogramo o litro), la temperatura debe estar en grados Celsius. La presión arterial debe estar en milímetros de mercurio. La información de los reportes de laboratorio se debe basar en el Sistema Internacional de Unidades. El Sistema Legal de Unidades de Medida del Perú (SLUMP), por Ley 23560 del 31 de diciembre de 1982, entró en vigencia a partir del 31 de marzo de 1983.
- i) Abreviaturas y símbolos: Deben usarse solamente abreviaturas estándares, ya que de lo contrario puede resultar extremadamente confuso para el lector. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

6 PROCESO DEL MANUSCRITO

Los manuscritos se registrarán con un código de referencia que será comunicado al autor responsable de la correspondencia al inicio del proceso de sometimiento, a partir del cual se podrá obtener información sobre el estado del proceso de revisión, que sigue las siguientes fases:

6.1 Revisión editorial. Se remite el trabajo al Comité Editorial, que lo revisa y decide si se somete a revisión externa.

6.2 Revisión externa o por pares (peer review). Se remiten a revisión externa todos los manuscritos aceptados en primera instancia por el Comité Editorial. Los manuscritos se remiten al menos a dos revisores considerados como expertos por INTERCIENCIA MÉDICA. La elección de los revisores para cada trabajo se realiza atendiendo al contenido del manuscrito. Dependiendo de los contenidos del manuscrito

podrán solicitarse evaluaciones técnicas, estadísticas y farmacológicas, cuando los trabajos se refieran a ensayos clínicos y utilización de fármacos.

6.3 Aceptación o rechazo del manuscrito. A través de los informes realizados por los revisores, el Comité Editorial establece la decisión de publicar o no el trabajo, pudiendo solicitar a los autores la aclaración de algunos puntos o la modificación de diferentes aspectos del manuscrito. En este caso, el autor cuenta con un plazo máximo de dos meses para remitir una nueva versión con los cambios propuestos; pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, la editorial considerará retirado el artículo. Asimismo, el Comité Editorial puede proponer la aceptación del trabajo en un apartado distinto al propuesto por los autores.

6.4 Revisión editorial. El Comité Editorial revisa los aspectos formales del trabajo, descritos en estas normas. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas para la publicación. La exclusión o rechazo de un trabajo no implica forzosamente que no presente suficiente calidad, sino que quizá su temática no se ajusta al ámbito de la publicación.

6.5 Revisión tras aceptación del trabajo. Una vez aceptados los trabajos, los manuscritos se someten a una corrección morfolingüística y de estilo. Los autores podrán comprobar los cambios realizados por el corrector de estilo al recibir las galeradas.

6.6 Galeradas o revisión de trabajos justo antes de la impresión. La editorial remitirá al autor responsable de la correspondencia, las galeradas del trabajo para su revisión previamente a su publicación. Dicha revisión debe realizarse en cinco días naturales como máximo, puesto que la demora en la devolución de galeradas puede retrasar la publicación del artículo. No se admiten modificaciones en la estructura de los trabajos ya aceptados, pueden aprobar dichos cambios o sugerir modificaciones.

6.7 Separatas. La editorial remitirá a cada uno de los autores que haya facilitado su correo electrónico una copia digital en PDF de cada trabajo. El autor puede solicitar, asumiendo su coste económico, la impresión de separatas en el momento de la recepción de las galeradas.

7 RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Todas las investigaciones y los artículos de ellas derivados, deberán haberse ajustado a lo que indica la ley.

7.1 Consentimiento informado. Los artículos basados en investigaciones sobre seres humanos deben regirse por

los principios acordados en la Declaración de Helsinki. Si de un artículo puede denotarse la identidad de un paciente o si pretende publicarse una fotografía de este, deberá presentarse a la editorial su consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.

7.2 Conflicto de interés. En caso de existir conflictos de intereses, haber recibido patrocinio o fondos para la realización de un estudio, deberán manifestarse siempre.

7.3 Experimentación con animales. En caso del uso de animales para experimentación y otros fines científicos, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento de la ley nacional vigente.

7.4 Confidencialidad. Durante el proceso de revisión externa, INTERCIENCIA MÉDICA garantiza la confidencialidad del trabajo.

7.5 Ensayos clínicos. INTERCIENCIA MÉDICA se halla sujeta a las condiciones definidas por la Declaración de Helsinki de 1975 y sus ulteriores enmiendas (<http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>) y, también desarrolladas en el párrafo III.J. de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). Para la publicación de ensayos clínicos, debe remitirse una copia de la aprobación de las autoridades sanitarias de los países en los que se desarrolla la investigación experimental.

- Incluya al menos 3 palabras clave.
- El artículo debe ceñirse a la extensión y al número máximo señalado de figuras, citas y referencias bibliográficas.
- Las referencias deben cumplir estrictamente las normas de publicación.
- Verifique responsabilidades éticas y no olvide declarar la existencia o inexistencia de conflictos de interés.
- Especifique los datos de cada uno de los autores.
- Transferir los derechos a INTERCIENCIA MÉDICA.

8 TRASPASO DE DERECHOS (COPYRIGHT)

INTERCIENCIA MÉDICA adquiere todos los derechos de los trabajos publicados, que comprenden la distribución y reproducción de estos. Para ello, todos y cada uno de los autores de los manuscritos deben transferir, necesariamente por fax o correo postal dichos derechos a INTERCIENCIA MÉDICA una vez registrado el trabajo.

9 CUANDO REMITA UN MANUSCRITO A INTERCIENCIA MÉDICA, RECUERDE:

Leer atentamente las normas para publicación de artículos y comprobar que su manuscrito satisface todos los requisitos. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas de publicación.

- Remítalo por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe
- El resumen debe estar estructurado y contener un máximo de 250 palabras.

