



# Obstetricia <sup>y</sup> Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 63

Número 3

Mayo-Junio 2020

Págs. 146-211

ISSN: 0304-5013

## Práctica Clínica

De enfermedad pélvica inflamatoria a hernia de Quain

*H. Kristiina Kälviäinen Mejía, J. Chóliz Ezquerro, D. Aparicio López, D. Millan, P. Sancho Pardo, M.C. Casamayor Franco y M.A. Dobón Rascón* ..... 146

Hemophagocytic syndrome secondary to influenza virus A during gestation

*F. Martínez Hernández, P. Barbero Casado, J. Montero Olmeda, M. Ortega Bravo1, M. Alonso-Riño y A. Galindo Izquierdo* ..... 151

Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico

*D.M. Diago Muñoz, M. San Nicolás Griñán, M.I. Sánchez Zapata, Á. López Soto, I. Maqueda Martínez, M. Ferrández Martínez y M.A. Isaac Montero* ..... 155

When lymphoma is gynecological

*H. Gomes, G. Dias, F. Igreja, G. Mendinhos, A. Martins y Carlos Verissimo* ..... 160

## Guía de Asistencia Práctica

Enfermedad trofoblástica gestacional

*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* ..... 165

Incontinencia urinaria mixta: diagnóstico y tratamiento 2019

*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* ..... 185

Sistemática de la neurosonografía fetal

*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* ..... 190



P R O G R E S O S D E

# Obstetricia <sup>y</sup> Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española  
de Ginecología y Obstetricia

Volumen 63

Número 3

Mayo-Junio 2020

Págs. 146-211

ISSN: 0304-5013

© Copyright 2020. SEGO

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Tarifa suscripción anual (España): profesionales 330 € + IVA - Empresas e Instituciones: 810 € + IVA

## Suscripciones

Paseo de la Habana, 190, bajo - Tel.: +34 91 350 98 16 | Fax: +34 91 350 98 18 - 28036 MADRID  
e-mail: [progresos@sego.es](mailto:progresos@sego.es)

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVR Núm. 128-R-CM. ISSN: 0304-5013  
Depósito Legal: B. 19.117-1978

## SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Paseo de la Habana, 190, bajo - Tel.: +34 91 350 98 16 | Fax: +34 91 350 98 18 - 28036 MADRID  
e-mail: [progresos@sego.es](mailto:progresos@sego.es)  
[www.sego.es](http://www.sego.es)



PROGRESOS DE

# Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 63

Número 3

Mayo-Junio 2020

Págs. 146-211

ISSN: 0304-5013

## CONSEJO DE REDACCIÓN

### Dirección

#### Director Ejecutivo

Roberto Matorras Weinig (Vizcaya)

#### Subdirector

Juan Mario Troyano Luque (Canarias)

## EDITORES ADJUNTOS

### Oncología y Patología Mamaria:

Javier de Santiago García (Madrid)  
Matías Jurado Chacón (Pamplona)  
Luis Chiva de Agustín (Madrid)  
Esther Ramírez Medina (Madrid)  
Peré Brescó Torras (Barcelona)

### Reproducción Humana Asistida:

José Luis Carbonero Martínez (San Sebastián)  
Federico Pérez Milán (Madrid)  
Rafael Bernabéu Pérez (Alicante)  
Juan Antonio García Velasco (Madrid)

### Ginecología General y Suelo Pélvico:

Irene Díez Itza (San Sebastián)  
Montserrat Espuña Pons (Barcelona)  
José Eloy del Moral Santamarina (Pontevedra)  
Luis Alonso Pacheco (Málaga)  
Alicia Martín Martínez (Canarias)  
M.<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo (Madrid)  
José Eduardo Arjona Berral (Córdoba)

### Medicina Materno Fetal:

Juan Luis Delgado Marín (Murcia)  
Francisca Sonia Molina García (Granada)  
Juan Antonio de León Luis (Madrid)  
José Antonio Sainz Bueno (Sevilla)  
Antonio Borrell Vilaseca (Barcelona)  
Txantón Martínez-Astorquiza (Vizcaya)

## COMITÉ EDITORIAL

### Nacional

Juan Ignacio Álvarez de los Heros (Madrid)  
Joaquín Díaz Recaséns (Madrid)  
Fernando Martín Malavé (Málaga)  
Santiago Carrasco Rico (Córdoba)

Rogelio Garrido Teruel (Sevilla)  
José Manuel Bajo Arenas (Madrid)  
Javier Ferrer Barriendos (Oviedo)  
Juan Luis Alcázar Zambrano (Pamplona)

Antonio Cano Sánchez (Valencia)  
Francisco Quereda Seguí (Alicante)

### Internacional

Sabaratnam Arulkumaran (London, UK)  
Zarko Alfrevic (Liverpool, UK)  
Frank A. Chervenak (New York, USA)

Gian Carlo Di Renzo (Perugia, Italy)  
Wolfgang Holzgreve (Berlin, Germany)  
Javier F. Magriñà (Arizona, USA)

Kypros Nicolaidis (London, UK)  
Joaquín Santolaya (New Jersey, USA)  
Rubén Quintero (Miami, USA)



PROGRESOS DE

# Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):146-150

## Práctica Clínica

### De enfermedad pélvica inflamatoria a hernia de Quain

*From pelvic inflammatory disease to Quain's hernia*

Helga Kristiina Kälviäinen Mejía, Jorge Chóliz Ezquerro, Daniel Aparicio López, Daniel Milian, Pablo Sancho Pardo, María Carmen Casamayor Franco y Miguel Ángel Dobón Rascón

Hospital Universitario Miguel Servet

#### Palabras clave:

Enfermedad pélvica inflamatoria.  
Hernia de Quain.  
Pandemia.  
Obstrucción.  
Hernia tipo 2 de Hunt.

#### Resumen

Se describe un caso clínico durante la época de pandemia. Se trata de una paciente mujer de 40 años, nulípara, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Es diagnosticada de enfermedad pélvica inflamatoria. La hernia de Quain es una entidad poco frecuente, pero a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de síndromes oclusivos en mujeres jóvenes con o sin antecedentes quirúrgicos. Un diagnóstico y cirugía precoz reducen la morbimortalidad de esta entidad.

#### Key words:

Pelvic inflammatory disease. Quain's hernia. Pandemic. Obstruction. Hunt's type 2 hernia.

#### Abstract

A clinical case is described during the pandemic season, corresponding to a 40-year-old female patient, nulliparous, with no relevant medical-surgical history. She was diagnosed of pelvic inflammatory disease. Quain's hernia is a rare entity, but it must be taken into account in the differential diagnosis of occlusive syndromes in young women with or without a surgical history. Early diagnosis and surgery reduce the morbidity and mortality of this entity.

Recibido: 12/06/2020  
Aceptado: 26/06/2020

Kälviäinen Mejía HK, Chóliz Ezquerro J, Aparicio López D, Milian D, Sancho Pardo P, Casamayor Franco MC, et al. De enfermedad pélvica inflamatoria a hernia de Quain. Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):146-150.

#### Correspondencia:

Helga Kristiina Kälviäinen Mejía  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Paseo Isabel la Católica, 1-3  
50009 Zaragoza  
e-mail: [helkam1990@gmail.com](mailto:helkam1990@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Una hernia interna implica la protrusión de una víscera hueca, siendo el órgano herniado con mayor frecuencia el intestino delgado, a través de un orificio congénito o adquirido sin hacer prominencia hacia el exterior (1,2). La incidencia de hernias internas es de 1-4% de todos los cuadros de obstrucción intestinal (3,4). Las más frecuentes de ellas son las paraduodenales (50%) (5,6), seguidas de las pericecales, del foramen de Winslow, transmesentérica, transmesocólicas, intersigmoideas y retroanastomóticas (7).

Las hernias a través de un defecto del ligamento ancho son raras y representan del 4-7% de todas las hernias internas (8,9). Usualmente, el asa herniada es el íleon (10,11), pero también se han descrito en el yeyuno (12,13), los anexos (14,15) y el colon (16,17).

Habitualmente, el paciente presenta un cuadro de abdomen agudo, con dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento. Es fundamental pensar en esta patología ante una paciente joven con cuadro de obstrucción intestinal, puesto que el diagnóstico temprano es crucial para realizar la cirugía y liberar el asa herniada, evitando la secuencia isquemia, necrosis y perforación. Con frecuencia las diferentes técnicas de imagen son de gran utilidad para el manejo clínico de estas pacientes (18).

## CASO CLÍNICO

Se describe un caso clínico durante la época de pandemia. Se trata de una paciente mujer de 40 años, nulípara, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Es diagnosticada de enfermedad pélvica inflamatoria tras una semana de fiebre y dolor pélvico, recibe tratamiento antibiótico con ceftriaxona en dosis única y doxiciclina. Al 7.º día de tratamiento antibiótico acude a urgencias por empeoramiento del estado general, presentando dolor abdominal de 24 h de evolución a predominio de fosa iliaca derecha, vómitos alimenticios, distensión abdominal y tendencia al estreñimiento. En el examen físico se aprecia un abdomen distendido y timpánico, con peristaltismo disminuido, sin signos de irritación peritoneal y dolor localizado en fosa iliaca derecha a la palpación.

En la analítica sanguínea no se aprecian alteraciones reseñables, no cursa con leucocitosis ni alteración de parámetros inflamatorios. Se realiza la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para covid-19, siendo negativa. En la radiografía de abdomen se aprecia distensión de asas intestinales y en la tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica se describe distensión de asas de delgado de yeyuno distal e íleon proximal, visualizando un cambio de calibre en la pelvis menor a nivel parauterino derecho y líquido libre intraperitoneal de predominio en la pelvis menor, con densidad algo elevada, que plantea un contenido hemático o purulento (Figs. 1 y 2). Se decide el

tratamiento médico, asumiendo la obstrucción de causa inflamatoria secundaria a enfermedad pélvica inflamatoria. Se coloca una sonda nasogástrica y se optimiza la hidratación endovenosa. Recibe antibioterapia de amplio espectro y tras 3 días sin presentar empeoramiento clínico, pero sin resolución del cuadro clínico obstructivo, se decide la intervención quirúrgica urgente. Se realiza abordaje laparoscópico apreciando gran distensión de asas del intestino delgado con cambio de calibre en la hernia interna en el ligamento ancho uterino derecho sin signos de isquemia o necrosis intestinal. Se trata de una

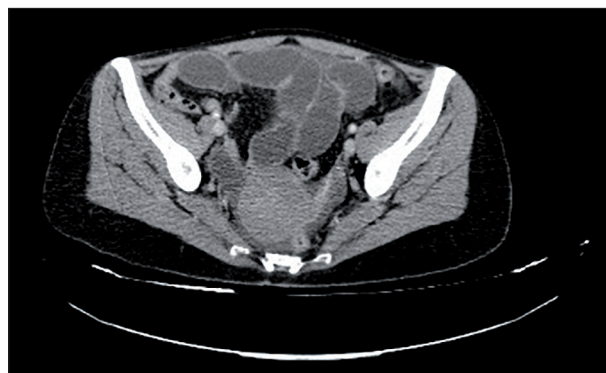


Figura 1.

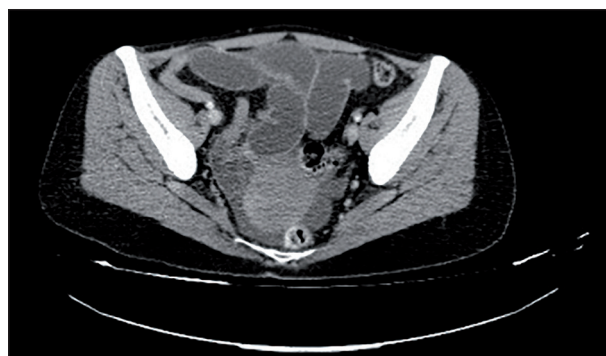


Figura 2.

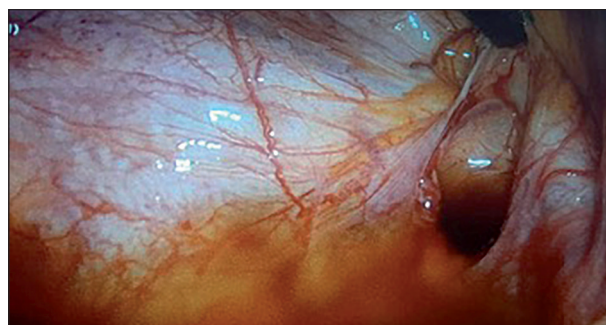


Figura 3.

hernia de Quain tipo bolsa según la clasificación de Hunt y tipo II según Cilley (Fig. 3). Se realiza la reducción del contenido herniario y el cierre primario del defecto con sutura continua de hilo barbado 3/0 (Fig. 4). La evolución posoperatoria es favorable, con recuperación del tránsito intestinal a las 24 horas y alta hospitalaria al 4.º día del posoperatorio.

## DISCUSIÓN

El ligamento ancho es un repliegue peritoneal que une el útero, la trompa de Falopio y los ovarios a la pelvis (19). Está constituido por una doble capa de células mesoteliales y se extiende desde ambos lados del útero hasta las paredes laterales de la pelvis e inferiormente hacia el piso pélvico. Mantiene tanto el útero en su posición normal como las relaciones anatómicas con la trompa y los ovarios (1).

La primera descripción de una hernia a través del ligamento ancho la hizo Quain en 1861, en una autopsia. En 1920, Richardson publica la primera hernia a través de un defecto quirúrgico tras uteropexia. En 1926, Zoefgen describe esta hernia como una complicación de una salpingooforectomía, y el primer caso de herniación anexial fue publicado por Masson en 1934. Hasta 2012 se encontraron cerca de 80 casos descritos en la literatura mundial (20).

Se calcula que representan del 4-7% de todas las hernias internas y cerca del 0,1% de las obstrucciones intestinales (1).

La mayoría son unilaterales y se han descrito bilaterales en un 19% de los casos (1,21).

Se han descrito defectos congénitos y adquiridos.

- Defectos congénitos: pueden ser consecuencia de la ruptura espontánea de un quiste congénito dentro del ligamento redondo, derivados de la persistencia del conducto de Müller o del mesonefros, o por degeneración del canal de Wolff. También se ha implicado una posición vertical del gubernaculum, futuro ligamento uteroovárico y ligamento redondo, así como

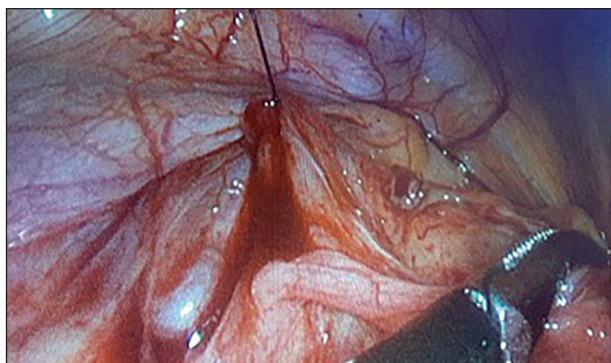


Figura 4.

una horizontalización del sistema anexial. Estas hipótesis explican los casos que se presentan en una mujer nulípara, sin historia de cirugía, trauma o infección pélvica (20).

- Defectos adquiridos: pueden ser el resultado de un trauma (sobre todo los traumatismos obstétricos), embarazos repetidos, infecciones o inflamaciones de la pelvis y cirugía previa. Esta hipótesis explica los casos que se presentan en mujeres con embarazos previos, antecedente de cirugía o historia de salpingitis o endometriosis (20).

En nuestro caso clínico la paciente es diagnosticada de enfermedad pélvica inflamatoria precedente a la obstrucción, con un tiempo entre la presentación de ambos cuadros clínicos de 15 días. No establecemos una relación causal, pero es el único factor de riesgo asociado en este caso. Se ha descrito que el mecanismo de actuación podría ser, en las infecciones, la destrucción parcial del ligamento ancho creando orificios. No hemos encontrado bibliografía que describa el tiempo entre un cuadro clínico y otro.

Los defectos relacionados con el embarazo parecen ser más frecuentes en el lado izquierdo y con sigma como contenido. Las torsiones del útero grávido causarían lesiones de las estructuras de soporte del mismo y facilitarían la formación de defectos en el parametrio (20).

Por otro lado, se ha descrito un síndrome de congestión pélvica, donde existirían laceraciones de los ligamentos uterinos, que en mujeres con múltiples embarazos podrían desarrollar esta hernia (síndrome de Masters y Allen). La cirugía abdominal también es una posible causa de la forma adquirida (lesiones, quemaduras del bisturí, exéresis por endometriosis, operación de Webster-Baldy, etc.) (20).

Se proponen diversas clasificaciones:

1. Según comprometa una o dos hojas peritoneales, Hunt (22):
  - Tipo 1: tipo fenestrado, el defecto compromete la hoja anterior y posterior del ligamento ancho, cerrando una ventana abierta anterior y posterior.
  - Tipo 2: tipo bolsa, el defecto compromete una sola capa, anterior o posterior del ligamento ancho.
2. Según la localización, Cilley (23):
  - Tipo 1: el defecto sucede más frecuentemente en la zona más amplia del ligamento ancho.
  - Tipo 2: el defecto sucede a través del mesosalpinx y el mesovario.
  - Tipo 3: el defecto se produce en el meso del ligamento redondo.

En nuestro caso clínico se halló una hernia tipo 2 de Hunt, siendo estas poco frecuentes (se describieron tres casos en una serie de 57 pacientes en Japón) (24), y tipo 2 de Cilley. La mayoría de las hernias ocurren con la variedad fenestrada (1), comprende las dos hojas del peritoneo y no suele existir saco alguno; son hernias falsas.

El contenido herniario suele ser intestino delgado (90%), pero también se ha descrito sigma, ovario, ciego, epiploon, apéndice y uréter (20). Onida (16) en 2010 ha publicado el primer caso con una apendicitis y ciego como contenido.

Las pacientes presentan un cuadro clínico de abdomen agudo caracterizado por signos y síntomas de obstrucción intestinal que puede ser más grave cuando se agregan los efectos de la isquemia. En nuestro caso clínico el cuadro era muy inespecífico y de varios días de evolución, por lo que no se hizo el diagnóstico preoperatorio ni se indicó intervención de forma precoz.

Se requiere un alto grado de sospecha en el preoperatorio, ya que es extremadamente difícil, debido a la ausencia de signos/síntomas físicos o cuadros clínicos bien establecidos. El diagnóstico suele ser intraoperatorio.

El antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria, en nuestro caso, fue un distractor del cuadro de oclusión intestinal, asumiendo que se trataba de una obstrucción o íleo debido a la inflamación pélvica.

La placa simple de abdomen suele mostrar asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos. La TAC de abdomen y pelvis ofrece mayor potencial diagnóstico. El hallazgo del asa herniada con su terminación cercana al útero puede ser sugestiva de una hernia a través del ligamento ancho (1).

El tratamiento es quirúrgico, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Abordaje: abierto o por laparoscopia. La laparoscopia no suele ser recomendada como abordaje en pacientes con síndromes oclusivos por la dificultad en el manejo de las asas intestinales dilatadas y en identificar el punto de obstrucción. Sin embargo, en esta patología se ha observado que ofrece beneficios. Guillem y cols. reportaron el primer caso de reparación laparoscópica de una hernia del ligamento ancho en 2003 y muchos de los estudios posteriores la recomiendan como abordaje inicial en casos no complicados (25). Actualmente no existen estudios que comparen ambos abordajes.
- Reducción herniaria y resección intestinal si fuera necesario. En nuestro caso, a pesar de los días con el cuadro oclusivo, no se encontraron signos de isquemia intestinal, por lo que no se realizó resección alguna.
- Prevención secundaria con reparación del defecto: se ha descrito el manejo laparoscópico de estos pacientes con cierre del defecto con clips absorbibles o por cierre primario con sutura continua (1,2,25,26). Se recomienda que el tratamiento ideal del orificio herniario es el cierre del mismo con sutura continua de seda, ya que provoca una fibrosis mayor que otros materiales de sutura, y al ser sutura continua deja menos espacios para la recidiva (26).

La hernia de Quain es una entidad poco frecuente, pero a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de síndromes oclusivos en mujeres jóvenes con o sin antecedentes

quirúrgicos. Un diagnóstico y cirugía precoz reducen la morbi-mortalidad de esta entidad.

Cabe resaltar que este caso clínico es el segundo descrito durante la época de pandemia, el primero de ellos lo describen Pasccotto y cols. (26). Coincidimos en que las condiciones de atención sanitaria y la situación basal en los que llegan los pacientes a urgencias pueden incrementar el retraso diagnóstico y terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal Eusse A, Restrepo Molina R, Bernal Cuartas C, Castaño Llano R. Reporte de casos: foramen congénito del ligamento ancho con hernia enteral interna y sufrimiento intestinal reversible. Presentación de dos casos. *Rev Col Gastroenterol* 2012;27:56-61.
2. Reyna-Villasmil E, Prieto Montano J, Suárez-Torres I, Labarca-Acosta M. Hernia Interna a través de defecto en el ligamento ancho. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:583-9.
3. Castaño R, Oliveros R. Factores pronósticos en la obstrucción intestinal por cáncer. *Rev Colomb Cancerol* 2000;4:13-22.
4. Castaño R, Oliveros R. Obstrucción intestinal en el paciente con cáncer. *Rev Col de Cirugía* 2001;16:96-105.
5. Karmali S, Zurawin RK, Sherman V. Herniation through the broad ligament. *CMAJ* 2010;182:174.
6. Nackley AC, Yeko TR. Ureteral displacement associated with pelvic peritoneal defects and endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:131-3.
7. Tan GH, Harunarashid H, Das S, Goh YH, Ramzisham AR. Internal hernia through the mesosalpinx: A lesson to learn. *Clin Ter* 2010;161:533-4.
8. Karaharju E, Hakkiluoto A. Strangulation of small intestine in an opening of the broad ligament. *Int Surg* 1975;60:430.
9. Mailloux P, Ramboux A. Small bowel obstruction due to an internal herniation through a defect of the broad ligament. *JBR-BTR* 2010;93:201-3.
10. Tanioka Y, Hirano A, Okita K, Kimura T. A case report of internal hernia through an abnormal defect in the broad ligament of the uterus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010;107:620-4.
11. Cisse M, Ka I, Konate I, Ka O, Dieng M, Dia A, et al. Incarcerated internal hernia through a breach of the broad ligament, a case report. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:e47-8.
12. Kanbur AS, Ahmed K, Bux B, Hande T. Jejunal obstruction and perforation resulting from herniation through broad ligament. *J Postgrad Med* 2000;46:189-90.
13. García-Fadrigue A, Sospedra Ferrer R, Vázquez Tarragón A, Martínez Abad M. Intestinal obstruction due to a hernia across the broad ligament of the uterus. *Cir Esp* 2011;90:e5.
14. Demir H, Scoccia B. Internal herniation of adnexa through a defect of the broad ligament: Case report and literature review. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:110-2.
15. Karcaaltincaba D, Avsar F, Iskender C, Korukluoglu B. Unusual mechanism of isolated torsion of fallopian tube following minor trauma. Herniation through a broad ligament tear. *Saudi Med J* 2007;28:637-8.
16. Onida S, Lynes K, Ozdemir BA, Whitehouse PA. Unexpected findings at diagnostic laparoscopy: Caecal incarceration with concurrent appendicitis in a patient with bilateral broad ligament defects. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:W19-20.
17. Vo TM, Gyaneshwar R, Mayer C. Concurrent sigmoid volvulus and herniation through broad ligament defect during pregnancy: Case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:658-62.
18. Ruíz-Guerrero C, Domínguez-Pérez AD, Ortega-Quintanilla J, Nacarino Mejías V, Pérez-Vega H, Alcázar Iribarren-Marín M. Utilidad de la resonancia magnética abdominopélvica en el diagnóstico de abscesos tuboováricos. *Progr Obstet Ginecol* 2011;54:521-23.
19. Miller A, Hong MK, Hutson JM. The broad ligament: A review of its anatomy and development in different species and hormonal environments. *Clin Anat* 2004;17:244-51.

20. Moreno A, Carbonell F. Hernias abdominales internas. En: Carbonell F, Moreno A, editores. *Eventraciones y otras hernias de la pared y cavidad abdominal*. 1ª Edición. Madrid: Asociación Española de Cirugía; 2012. p 693-752.
21. Varela G, Herrera H. Tratamiento laparoscópico de hernia del ligamento ancho asociada a obstrucción intestinal. Reporte de dos casos. *Perinatol Reprod Hum* 2011;25:230-5.
22. Hunt AB. Fenestra and pouches in the broad ligament as an actual and potential cause of strangulated intraabdominal hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1934;1934:906-13.
23. Cilley R, Poterack K, Lemmer J, Dafoe D. Defects of the broad ligament of the uterus. *Am J Gastroenterol* 1986;81:389-91.
24. Terado M, Okazaki M, Shinozaki K. A case report of internal herniation through an abnormal defect in the broad ligament. *Shujutsu* 2002;56:265-9.
25. Matsunami M, Kusanagi H, Hayashi K, Yamada S, Kano N. Broad ligament hernia successfully treated by laparoscopy: Case report and review of literature. *Asian J Endosc Surg* 2014;7:327-9.
26. Pascotto B, Poulain V, Ghistelinck B, Azagra JS. Urgencias quirúrgicas no relacionadas con la pandemia COVID-19. Caso clínico: hernia interna yeyunal complicada con necrosis intestinal en el ligamento ancho útero-ovárico. *Cir Esp [Internet]*. Jul 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.06.015>.





PROGRESOS DE

# Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):151-154

## Práctica Clínica

### Hemophagocytic syndrome secondary to influenza virus A during gestation

#### *Síndrome hemofagocítico secundario al virus de la influenza A durante la gestación*

Fátima Martínez Hernández<sup>1</sup>, Patricia Barbero Casado<sup>1</sup>, Jara Montero Olmeda<sup>1</sup>, Marta Ortega Bravo<sup>1</sup>, Marina Alonso-Riaño<sup>2</sup> and Alberto Galindo Izquierdo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Red de Salud y Desarrollo Materno-infantil (Red SAMID). Instituto de Investigación 12 de Octubre (imas12). Universidad Complutense. Madrid

#### Key words:

Hemophagocytic syndrome.  
Pregnancy.  
Macrophage activation. Ferritin.  
Differential diagnosis.

#### Abstract

Hemophagocytic syndrome, a life-threatening disease without treatment, has a low incidence during pregnancy, with less than 50 cases published to date. It is often under-diagnosed because of its clinic similarity to other conditions more common during pregnancy, such as HELLP syndrome. We present the first case associated to influenza A virus during pregnancy, with rapid fetal worsening in the second trimester.

#### Palabras clave:

Síndrome hemofagocítico.  
Embarazo.  
Activación de macrófagos.  
Ferritina.  
Diagnóstico diferencial.

#### Resumen

El síndrome hemofagocítico, una enfermedad potencialmente mortal sin tratamiento, tiene una baja incidencia durante el embarazo, con menos de 50 casos publicados hasta la fecha. A menudo no se diagnostica por su similitud clínica con otras afecciones más comunes durante el embarazo, como el síndrome HELLP. Presentamos el primer caso asociado al virus de la influenza A durante el embarazo, con un rápido empeoramiento fetal en el segundo trimestre.

Recibido: 10/06/2020  
Aceptado: 26/06/2020

Martínez Hernández F, Barbero Casado P, Montero Olmeda J, Ortega Bravo M, Alonso-Riaño M, Galindo Izquierdo A. Hemophagocytic syndrome secondary to influenza virus A during gestation. Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):151-154.

#### Correspondencia:

Fátima Martínez Hernández  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avenida de Córdoba s/n  
28041 Madrid  
e-mail: fatimamhmb@gmail.com

## INTRODUCTION

The incidence of hemophagocytic syndrome (HPS) is estimated between 0.8% and 4% cases per year, including the pediatric forms (1,2). This condition may be primary, autosomal recessive, also known as familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) that usually occurs in childhood, or secondary to infections, tumors and autoimmune diseases (3). It is characterized by the uncontrolled activation of T Lymphocytes and natural killer cells which leads to a high production of pro-inflammatory cytokines that activate the monocyte-macrophage system resulting in the phagocytosis of blood cells in the bone marrow and other immune organs (4,5). The clinical presentation includes fever, hepatosplenomegaly, severe cytopenia and coagulation that can lead to multi-organ failure and death in the 20-42% of cases (6).

## CASE REPORT

A 23-year-old healthy woman, gravida 1, 26 + 3 days pregnant, with a normal course of pregnancy, came to the emergency unit with 4 days of fever up to 39°C, headache, myalgia and productive cough. She was normotensive, and headache was present, probably related to pyrexia, with good response to antipyretic drugs. Complementary laboratory studies showed mild anemia (hemoglobin 9.8 g/dl), severe thrombocytopenia (platelet count of 33,000  $\mu$ L), elevated lactate dehydrogenase (LDH) of 670 u/l, and deterioration of liver and renal function: ALT of 172 u/L, bilirubin of 3.21 mg/dL and creatinine (Cr) of 2.88 mg/dl. Moreover, the sFlt1/PIGF ratio was 49 (> 99 centile for gestational age) (7). Obstetric ultrasound showed both normal fetal growth and peripheral Doppler study. The patient denied epigastralgia or photopsias, but HELLP syndrome was considered as the first diagnostic option. However, given the initial presenting symptoms, other less frequent conditions were also taken into account, mainly thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)/haemolytic uremic syndrome (HUS), acute fatty liver (AFLP) and HPS (8,9). Abdominal ultrasound requested showed homogeneous splenomegaly, and very high serum levels of ferritin (10,000 ng/mL) and triglycerides (626 mg/dL) were found in complementary studies. At this time the patient had the required diagnostic criteria to may establish the diagnosis of HPS (Table I) (9-12). Moreover, nasopharyngeal flu test requested at initial admission resulted positive for influenza A virus. Finally, blood and urine cultures were sterile, and hepatotropic viruses serologies negative.

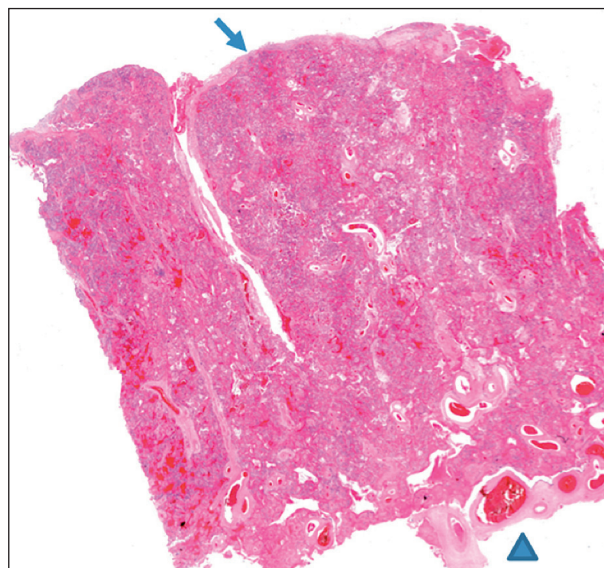
During the hospital stay, the patient presented sudden clinical and analytical worsening with Cr up to 3.5 mg/dl, platelet count of 29,000  $\mu$ L, and urine protein/creatinine ratio of 1.12, and was transferred to the Intensive Care Unit. Together with the supportive care, HPS treatment

with high dose corticosteroids (10 mg/m<sup>2</sup>/day), intravenous immunoglobulins (1 g/kg/day), and antiviral medication (oseltamivir 75 mg/12 hours).

On the third day (26 + 6 weeks), despite the stable maternal clinical situation, the fetus presented with spontaneous, frequent and prolonged decelerations on the cardiotocograph trace, requiring an emergent cesarean section. A 850 g male was born with Apgar score of 0, 3 and 6 at 1, 5 and 10 minutes, respectively, and umbilical cord blood pH of 7.06.

Maternal treatment was maintained 4 more days and the patient was discharged on the 10th day with normal laboratory tests. Regarding the newborn, during the postnatal evolution, he required a surgical correction of persistent ductus arteriosus and developed a late onset bacterial sepsis, successfully treated. He was discharged after 78 days and the follow up at 5 months showed a healthy child.

Placenta culture was sterile but massive deposition of extravellular fibrinoid (compatible with immunological alterations, thrombophilia and infections) was observed (Figure 1). Immunological study revealed high levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r): 50760 pg/ml, also supporting the diagnosis of HPS since sIL-2r value > 2515 pg/ml has a sensitivity of 100% and a specificity of 72.5% for this condition (13).



**Figure 1.** Wholemount view of the placenta showing chorionic plate (arrowhead) and basal plate (arrow). These findings were consistent with massive perivillous fibrinoid deposition (pink substance).

## DISCUSSION

Although the initial diagnostic approach to the pregnant woman presenting anemia, thrombocytopenia, abnormal hepatic and/or renal function, and high sFlt-1/PIGF ratio

Table I.

	HPS	HELLP	TTP	HUS	AFLP
Frequency in pregnancy	< 50 cases reported	1/500	1/105	1/105	1/104
Fever (%)*	95	Absent	20-50	NR	20
Splenomegaly (%)*	89	NR	NR	NR	NR
Anemia Hb < 9 g/dl (%)*	80	<50	100	100	Absent
Thrombocytopenia < 100.000 mm <sup>3</sup> *	> 50.000	> 20.000	20.000	> 20.000	> 50.000
Neutrophils < 1000 mm <sup>3</sup> *	Common	NR	NR	NR	NR
Hypertriglyceridemia ≥ 265 mg/dl (%)*	90	NR	NR	NR	NR
DIC (%)*	90	< 20	Rare	Rare	50-100%
Hyperferritinemia ≥ 500 µg/l (%)*	94	NR	NR	NR	NR
Hemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymph nodes (%)*	82	NR	NR	NR	NR
Low/absent NK-cell activity (%)*	71	NR	NR	NR	NR
High sCD25 ≥ 2500 pg/ml (%)*	97	NR	NR	NR	NR
Elevated lactic dehydrogenase (%)	85	100	100	100	50
Schistocytes (%)	Absent	50-100	100	100	30
ADAMTS13 < 5%	Absent	Absent	33-100	Rare	Absent
Elevated transaminases (%)	50-90	100	Usually mild	Usually mild	100
Impaired renal function (%)	16	50	30	100	90-100
Central nervous system symptoms (%)	30	40-60	60-70	NR	30-50
Hypertension (%)	NR	85	20-75	80-90	NR
Elevated bilirubin (%)	80	50-60	100	50-100	100
sFlt-PIGF ratio (%)	Rare	95,5	NR	NR	Rare

The diagnosis of HLH is established in the presence of five of the eight following clinical criteria marked with asterisk (\*) or molecular diagnosis consistent with HLH (PRF1, UNC13D, STXBP2, RAB27A, STX11, SH2D1A, or XIAP). HPS: hemophagocytic syndrome; TTP: thrombotic microangiopathies; thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: hemolytic uremic syndrome; AFLP: acute fatty liver; NR: not reported; DIC: disseminated intravascular coagulopathy; ADAMTS13 a disintegrin and metalloproteinase domain with a thrombospondin type-1 motif A.

leads to HELLP syndrome, when the clinical picture does not exactly match its diagnostic criteria, less frequent conditions, such as TTP, HUS, AFLP and HPS, should also be kept in mind. This is of paramount importance since they can be life-threatening diseases (14,15). Knowing their similarities and differences may be clinically useful to get the best diagnostic and therapeutic approach. Table I summarizes the main clinical and analytical differences among these entities. Concerning this case, despite the data likely suggesting HELLP syndrome (16,17), the presence of fever, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia did not fit its classic clinical presentation, and, certainly, this patient had 6 out of the 8 diagnostic

features for HPS, being 5 the minimum number of criteria required to establish such diagnosis. Despite the immunological status during pregnancy that may make more likely the appearance of HPS in the presence of additional risk factors, such as infections (18,19), there are less than 50 cases published to date in pregnant, mostly related to virus infections (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus) or autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus). This is the first case reported associated to Influenza A virus during pregnancy (2,15).

The aim of the treatment in HPS is to stop the inflammatory process. The initial approach are glucocorti-

coids (GC) and/or chemotherapy medication (etoposide 150 mg/m<sup>2</sup>). Intravenous immunoglobulins are a 2nd line option and they should be considered in cases related to viral infection and whenever a faster improvement is needed (20,21). In refractory or reactivation cases, cyclosporine 2 to 8 mg/kg/day and/or biological drugs such as alemtuzumab could be used, although the maternal and fetal side effects are still unknown and individualized risk-benefit analysis should be done. These therapies must be complemented with supportive measures and the underlying disease treatment (14).

Regarding its presentation during pregnancy, HPS has been described to be more frequently diagnosed during the second trimester, around 22 weeks and, due to maternal-fetal instability, delivery is usually required at the beginning of the third trimester (2,15). Moreover, fetal growth restriction is a common complication secondary to progressive multiple maternal organ failure (15). Placental massive deposits of fibrinoid may explain the sudden fetal decompensation as well as the elevation of the sFlt-1/PIGF ratio (22).

Although it is an uncommon entity, the differential diagnosis of the pregnant patient presenting anemia, thrombocytopenia and deterioration of the hepatic and/or renal function should include HPS along with other conditions more frequently observed during pregnancy, mainly HELLP syndrome.

Starting supportive and specific treatment and multidisciplinary approach are mandatory as it is potentially fatal. Obstetric follow-up must include fetal well-being surveillance as fetus can be affected abruptly or progressively, even in the presence of maternal clinical stability.

## REFERENCES

- Créput C, Galicier K, Oksenhendler E, et al. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: Revue de la littérature, implications en réanimation. *Reanimation* 2005;14:604-13.
- Rousselin A, Alavi Z, Le Moigne E, et al. Hemophagocytic syndrome in pregnancy: Case report, diagnosis, treatment, and prognosis. *Clin Case Rep* 2017;5:1756-64.
- George RM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69-86.
- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: Current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299-314.
- Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. Hémophagocytose. *Rev Med Interne* 2002;23:768-78.
- Créput C, Galicier L, Buyse S, et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008;34:1177-87.
- Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:346-52.
- Sarkissian S, Khan Y, Farrell D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the setting of HELLP Syndrome. *Clin Case Rep* 2018;6:2466-70.
- Stella CL, Dacus J, Guzman E, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: Lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:381.
- Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:196-205.
- Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- Uptodate [internet]. The University of Massachusetts Medical School; 2019 [cited 2019 Jul 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>.
- Hayden A, Molly L, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv* 2017;1:2529-34.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
- Parrott J, Shilling A, Male H, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: A case series and review of the current literature [internet]. *Obstet Gynecol* Forthcoming [cited 2019 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/9695367>.
- Martínez A, Arvizu R, Camps L, Raga F, Sabater L, Juste J, Lledó S, Bonilla F. Rotura hepática espontánea en el síndrome HELLP: tratamiento mediante packing. *Progr Obstet Ginecol* 2010;53:194-197.
- Laguna Olmos M, Fernández García C, Ruiz Peña AC, Arrieta Bretón S, Álvarez Suberviola E, Salvador Ballada Gómez Valdemoro M. Síndrome de HELLP posparto tras cribado de preeclampsia positivo y óbito fetal: sFlt-1/PIGF. *Progr Obstet Ginecol* 2019;62:379-383.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: A retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014;127:1118-25.
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 814-22.
- Trottstam H, Horne A, Arico M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
- Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-6.
- Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, et al. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014;124:265-73.



## Práctica Clínica

### Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico

#### *Advanced genital lymphoma: Difficult diagnosis and poor prognosis*

Diana María Diago Muñoz, M San Nicolás Griñán, María Isabel Sánchez Zapata, Álvaro López Soto, Isabel Maqueda Martínez, María Ferrández Martínez y MA Isaac Montero

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia

#### Resumen

El linfoma cervicouterino es una enfermedad extremadamente rara pese al aumento de la incidencia de los linfomas extranodulares. Casi todos los casos se diagnostican en base a la histopatología e inmunohistoquímica. La citología no es un método diagnóstico fiable, aunque en algunas pacientes se encuentre alterada. El linfoma cervical se diagnostica fundamentalmente por biopsia. El tratamiento óptimo del linfoma cervicouterino no se ha estandarizado, aunque la quimioterapia es muy eficaz, dado que muchos de ellos son tumores rápidamente proliferativos. La cirugía y la radioterapia son opciones de tratamiento en determinadas pacientes.

Nuevas terapias como la utilización de CART (*Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells*) anti CD19 suponen una alternativa a aquellas pacientes que no responden a la quimioterapia.

Las pacientes suelen estar asintomáticas, aunque el síntoma más frecuente en los casos avanzados es el sangrado vaginal. El pronóstico de la enfermedad es bueno en pacientes jóvenes diagnosticadas de forma temprana.

#### Palabras clave:

Linfoma cervicouterino.  
Células B. Primario.  
Inmunohistoquímica.  
Linfoma genital avanzado

#### Abstract

The cervicouterine lymphoma is an extremely rare disease, despite the increase of the incidence of extranodal ones. Almost all the cases are diagnosed based on the histopathology and immunophenotype. It is known that cytology is not a reliable method for diagnose although there are some patients with pathological results. The cervical lymphoma should be diagnosed by biopsy. The optimum treatment of the cervicouterine lymphoma is not established yet. It is known that the chemotherapy is very effective because this kind of lymphomas are quickly proliferative. On the other hand, radiotherapy and surgery could be chosen in some patients.

New therapies, such us CARTs (Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells) anti CD19, are a new alternative for those patients who don't respond to chemotherapy.

Patients used to be asymptomatic although the most frequent symptom is vaginal bleeding in those advanced cases. The prognosis of the disease is almost good in young and early diagnosed patients.

#### Key words:

Cervicouterine Lymphoma. B cell. Immunophenotype. Advanced genital lymphoma

Recibido: 24/03/2020  
Aceptado: 08/05/2020

Diago Muñoz DM, San Nicolás Griñán M, Sánchez Zapata MI, López Soto Á, Maqueda Martínez I, Ferrández Martínez M, et al. Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico. Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):155-159.

#### Correspondencia:

Diana María Diago Muñoz  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital General Universitario Santa Lucía  
C/ Minarete s/n  
30202 Cartagena. Murcia  
e-mail: diadimu@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) engloba un conjunto de linfomas malignos que afectan a los nódulos linfáticos, aunque un 25% puede presentarse como tumor primario extranodal (1). Derivan principalmente de las células B.

Estas neoplasias raramente se presentan como un tumor primario ginecológico, afectándose por diseminación sistémica. Menos del 0,5% afectan al tracto genital de forma primaria (2), y suelen afectar al cérvix, más que al útero, la vagina o la vulva (3). Las formas extranodulares más frecuentes del LNH son el tracto gastrointestinal y el hueso (4).

La incidencia de esta enfermedad ha aumentado desde 1970, sobre todo la forma extranodular (5). El linfoma B difuso es el subtipo más frecuente de LNH en el tracto genital, y representa un tercio de los casos. Su comportamiento es rápidamente proliferativo, por lo que la quimioterapia suele ser efectiva (6).

Presentamos un caso de linfoma difuso de células B de cérvix y útero que llegó a afectar al sigma y al recto, que se manifestó como dolor abdominal intermitente y sangrado anómalo, cuya sospecha inicial fue de cáncer de cérvix avanzado.

## CASO CLÍNICO

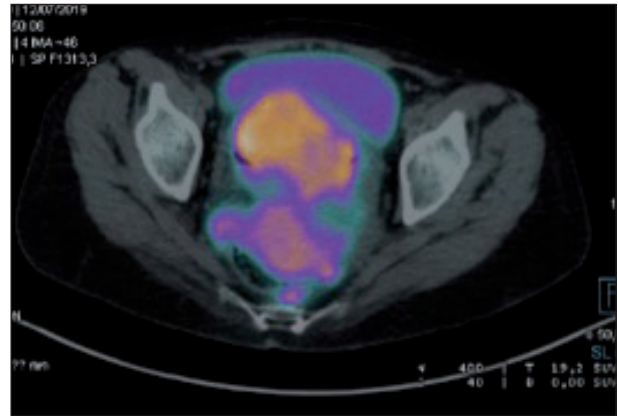
Mujer de 53 años, en menopausia desde hace cuatro años, con diabetes mellitus tipo II y una cesárea como antecedentes de interés. Acude a consulta por dolor abdominal intermitente en hipogastrio de semanas de evolución que impide la sedestación y con sangrado irregular desde hace dos meses.

A la exploración vaginal se observa una masa dura dolorosa a la palpación que protruye en la cara anterior y el lado izquierdo. Esta misma masa se palpa a la exploración abdominal. Se palpan adenopatías fijas únicamente a nivel axilar izquierdo.

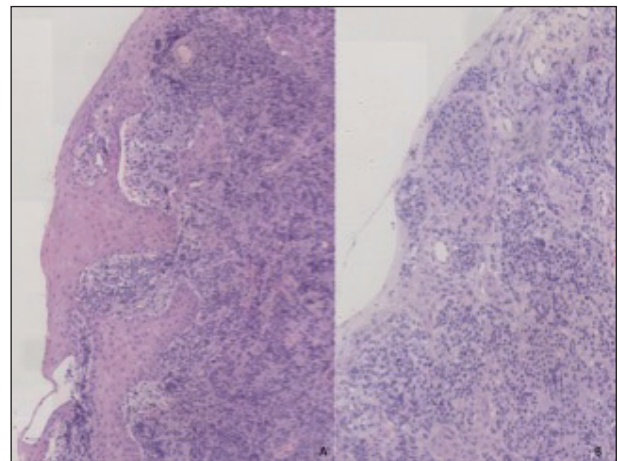
A la realización de la ecografía se observa un útero atrófico con línea endometrial fina, con una masa anexial irregular polilobulada sólido-quística de difícil ubicación.

Se solicita un tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) que informa de adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas y de masa hipermetabólica pélvica con áreas necróticas ametabólicas centrada en el cérvix con extensión al útero, al recto y al sigma, en contacto con la pared posterior de la vejiga, sin poder descartar su infiltración, que sugiere una etiología maligna.

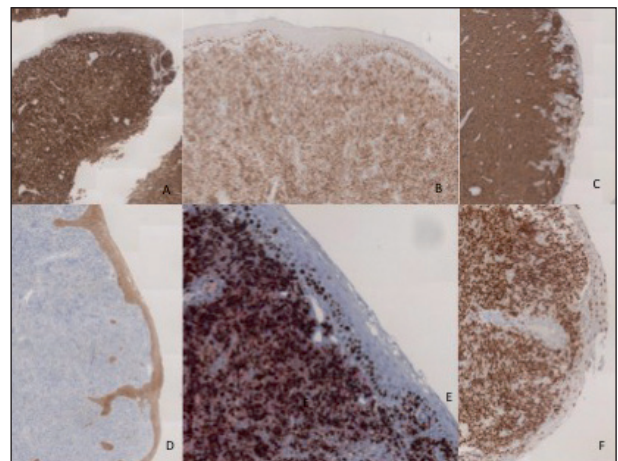
Ante estos hallazgos se toma biopsia de cérvix y punción con aguja fina ganglionar. La anatomía patológica describe un linfoma difuso de células B tipo centro germinal (LBDCG). La inmunohistoquímica informa de un LBDCG triple expresor.



**Figura 1.** PET-TAC inicial con masa hipermetabólica que afecta al útero, al recto y al sigma.



**Figura 2.** Mucosa cervical infiltrada por una proliferación difusa con células grandes semejantes a inmunoblastos con citoplasma pálido o basófilo, núcleos excéntricos y un nucléolo central.



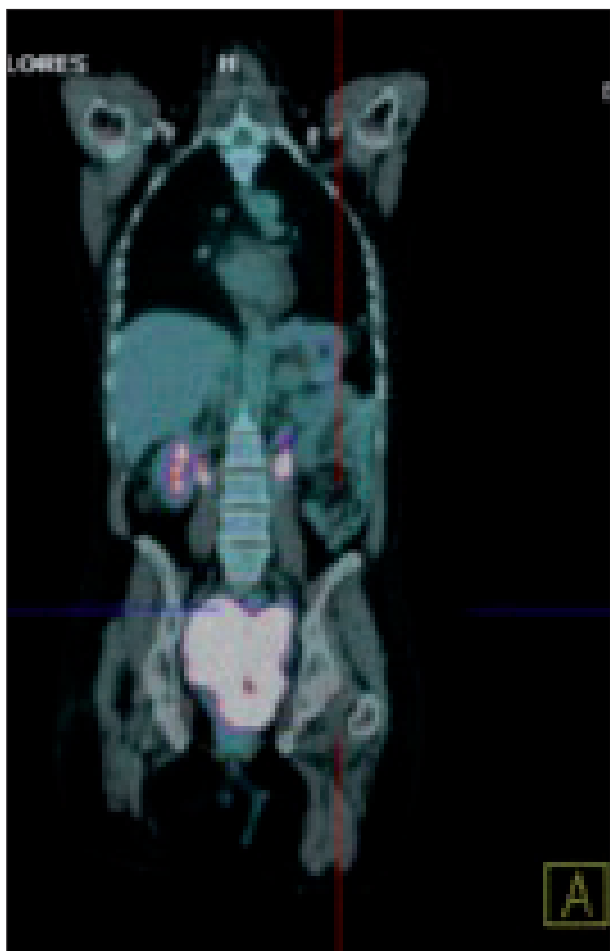
**Figura 3.** Linfoma B difuso de células grandes tipo centro germinal con alta expresión de BCL 2+ (A), C-MYC > 95% (B), CD20 + (C) ck5-6 (D), ki67 + (E) y BCL6+ (F) y sugestivo de un LBDCG triple expresor.

Ante dicho diagnóstico se decidió hacer tratamiento con una primera línea de quimioterapia con rituximab, doxorubicina, etoposido, prednisona, vincristina y ciclofosfamida, además de profilaxis del sistema nervioso central.

Tras el cuarto ciclo, se realiza un seguimiento por imagen, observándose una respuesta completa de las adenopatías supradiaphragmáticas y una respuesta parcial de las infradiaphragmáticas, sin cambios en la masa pélvica.

Transcurridos tres meses del último ciclo de quimioterapia, la paciente consulta en urgencias por rectorragia y retención aguda de orina. Debido a la clínica, la paciente ingresa, confirmándose progresión de la enfermedad por imagen. El PET-TAC describe un mayor aumento de tamaño y tasa metabólica de la masa y gran conglomerado retroperitoneal paraaórtico derecho con zona central necrosada a nivel de L4 de nueva aparición. Ante dichos hallazgos se realiza una biopsia rectal que confirma la infiltración rectal por el linfoma.

Dada la progresión de la enfermedad, se decide iniciar una segunda línea de tratamiento quimioterápico con rituximab, dexametasona, dosis alta de citarabina y cisplatino.



**Figura 4.** PET-TAC con masa retroperitoneal paraaórtica derecha a nivel de L4 y aumento de la captación y tamaño de la masa pélvica.

En el PET-TAC realizado al completar este tratamiento se evidencia respuesta completa de la masa y las adenopatías retroperitoneales y disminución de tamaño de la masa pélvica.

Nuevamente se produce ingreso por rectorragia ya conocida realizándose una colonoscopia y TAC que confirman la progresión de la enfermedad. Recibe una tercera línea de tratamiento con rituximab, ifosfamida, carboplatino y etoposido. Se contacta con el hospital de referencia para iniciar una posible terapia con CART anti CD19, pero debido a su empeoramiento lo desestiman.

A los pocos días la paciente reingresa con agravamiento de su mal estado general, sufriendo deterioro multiorgánico y finalmente fallece por parada cardiorespiratoria seis días más tarde.

## DISCUSIÓN

Los LNH conforman un gran grupo de neoplasias linfoides de diferentes características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas (7). Forman el 3,5% de todas las neoplasias malignas que afectan a las mujeres (8).

El LNH primario del tracto genital es muy infrecuente (entre el 0,2-1,1%) (6). Una de las mayores series de casos mostraba 18 afectaciones primarias al útero o el cérvix entre 2.733 casos de LNH de afectación extranodal (9).

Afecta al cérvix en la mayoría de los casos, seguido del ovario y por último al útero (10,11).

La edad media de la paciente con linfoma cervical es 44 años, en un rango desde 27 a 80 años (12). El 80% suele presentarse en mujeres premenopáusicas (13).

La etiología del linfoma cervical es desconocida. Se piensa que el aumento de la incidencia de linfomas extranodulares podría estar relacionado con el aumento del uso de terapias inmunosupresivas, infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las toxinas medioambientales y por la mejora de las técnicas de diagnóstico (5). Por otra parte, algunos autores han sugerido una posible asociación entre la inflamación crónica y el linfoma uterino. Por ejemplo, Gutman y cols. publicaron un linfoma uterino de células B y T en una mujer portadora de un dispositivo intrauterino (DIU) con una infección de virus de Epstein-Barr uterina (14).

En estadios tempranos, el linfoma del tracto genital suele ser asintomático, pero cuando este avanza presenta clínica de molestias abdominales, sangrado vaginal anormal, sensación de presión abdominal y malestar general (10), como es el caso de nuestra paciente, al contrario que los linfomas sistémicos, que suelen presentar clínica de fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso (15).

Al examinar a la paciente se suele apreciar un aumento de tamaño cervicouterino no móvil y en algunas ocasiones se podría palpar una infiltración parametrial y vaginal (5).

Puede ser difícil confirmar el diagnóstico del linfoma previo a la cirugía, ya que el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas en ella (16), por lo que muchos linfomas son inicialmente tratados como otras neoplasias ginecológicas (17) al no tener acceso a la masa. En el caso de nuestra paciente, al afectar al cérvix fue fácil la obtención de biopsia sin necesidad de entrar en quirófano, aunque de inicio se sospechara un cáncer cervical. El estadiaje quirúrgico y la citorreducción no están indicadas en las pacientes diagnosticadas de LNH pélvico, ya que suelen responder muy bien a la quimioterapia.

El linfoma cervical raramente altera la citología, ya que el linfoma se origina del estroma y el epitelio escamoso no suele verse afectado (18). Pese a esto, hay casos de citología alterada en mujeres asintomáticas o con síntomas poco específicos, lo que supone beneficios adicionales para el cribado cervical ya instaurado (19).

El linfoma de ovario es el más difícil de sospechar, ya que se comporta de manera muy similar al carcinoma epitelial de ovario (20,21). Debido al mal pronóstico, estaría indicado tratarlo inicialmente como si de este último se tratara (22).

Una vez se confirma el diagnóstico mediante biopsia, se debe realizar una PET/TAC y una biopsia de médula ósea. La PET se utiliza actualmente para el estadiaje, para detectar recurrencia y para monitorizar el tratamiento (23) como se puede ver en nuestro caso clínico.

La inmunohistoquímica resulta útil para la clasificación del linfoma y para realizar un diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios como la cervicitis crónica severa o la cervicitis folicular (24). Otras lesiones que se deberían considerar para el diagnóstico diferencial son la variante de células pequeñas del melanoma, los tumores del estroma endometrial, el carcinoma cervical de células pequeñas neuroendocrinas y los carcinomas linfopitelioma *like* (22).

El pronóstico viene definido por el estadiaje de Ann Arbor (10), el tamaño, la extensión, la edad, la puntuación IPI y el subtipo patológico (25). Según un estudio, una baja proliferación de Ki-67 (< 10%) se relaciona con una menor supervivencia si se compara con una alta proliferación, aunque esta no resultó estadísticamente significativa. Por otra parte, tener un alto índice de proliferación Ki-67, como nuestra paciente, es un factor de mal pronóstico (6).

De igual manera, obtener un CA125 elevado (concentraciones superiores a 35 U/ml) en el momento del diagnóstico del LNH se ha asociado con una disminución de la supervivencia de 5 años, estadiaje avanzado de la enfermedad, enfermedad extranodal, masas tipo *bulky*, sintomatología tipo B, afectación pleural y peritoneal, diseminación a la médula ósea, aumento de los niveles de LDH y de beta2 microglobulina en sangre y menor respuesta al tratamiento (26).

El pronóstico del linfoma extranodular es peor que el nodular por su diagnóstico tardío y su mayor tamaño.

Sin embargo, en los linfomas pélvicos primarios si el diagnóstico es temprano y el tratamiento el adecuado tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de 80-90% (24).

El tratamiento del linfoma primario genital femenino no se ha establecido claramente debido a su baja incidencia y la corta experiencia. Según la literatura, opciones válidas de tratamiento serían la quimioterapia, la radioterapia o ambas combinadas (18).

La quimioterapia estándar para el LNH es la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona junto con rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra CD-20) mínimo tres ciclos, aunque se pueden realizar hasta seis en una masa tipo *bulky*, este último ha obtenido resultados muy favorables. Cuando se combina la quimioterapia con la radioterapia la tasa de curación es del 60-70% (25). La radioterapia se administra teniendo en cuenta el subtipo histológico, la extensión del linfoma y factores relacionados con el paciente.

La combinación de rituximab con la quimioterapia CHOP se asocia con toxicidad cardiaca, hematológica y neurológica.

Algunos autores defienden la cirugía en casos de linfoma muy localizado, sobre todo en el linfoma cervical, aunque según la literatura no existe evidencia de que la histerectomía aumente la supervivencia de las pacientes (19); es por ello por lo que no se le realizó a nuestra paciente.

Como última opción se planteó en nuestra paciente la terapia novedosa con CART. Esta consiste en extraer células mononucleadas del paciente que se cultivan con virus-CAR que en este caso es el CD19 que se expresa en la superficie de la mayoría de las células B linfoides; este solo se pierde al final de la diferenciación a células plasmáticas, por lo que esta terapia es muy efectiva contra las enfermedades hematológicas con transformación maligna de células Pro-B o Pre-B, como es el caso del linfoma difuso de células B. En el 20-30% de los casos se desencadenan graves reacciones inmunológicas.

Hoy en día este tratamiento se utiliza cuando existe resistencia o recaída frente al tratamiento estándar, dado que se necesitan más pacientes y un seguimiento más prolongado para estudiar el uso de los CART en fases tempranas de la enfermedad (28). Esta terapia finalmente no fue aplicable a nuestra paciente debido al deterioro avanzado.

En conclusión, el linfoma cervicouterino es una enfermedad extremadamente rara pero no por ello menos importante. Si no se diagnostica a tiempo puede tener un fatal desenlace como en el caso de nuestra paciente. La etiología es desconocida y por tanto es de difícil prevención.

El tratamiento es largo y aun no está estandarizado debido a la baja incidencia de la enfermedad, pero sabemos que la quimioterapia es muy eficaz ya que son tumores rápidamente proliferativos. En cuanto a la cirugía, hay



suficiente evidencia para afirmar que la histerectomía no aumenta la supervivencia de estas pacientes, pero sí operaciones conservadoras ante tumores pequeños bien localizados. Por otra parte, en caso de duda diagnóstica no se consideraría mala praxis empezar a tratar dicho linfoma como otra neoplasia ginecológica.

La nueva terapia CART anti CD19 supone un avance en el tratamiento del linfoma avanzado que no responde a quimioterapia, ya que actúa de forma específica contra él, disminuyendo los efectos secundarios de la quimioterapia; su aplicación como primera línea de tratamiento está siendo estudiada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: Current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* 2015;4:10.
- Martinez A, Ponzoni M, Agostinelli C, Hebeda KM, Matutes E, Pecatori J, et al. Primary bone marrow lymphoma: An uncommon extranodal presentation of aggressive non-hodgkin lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012;36:296-304.
- Rittenbach J, Cao JD, Weiss L, Rowsell EH, Chick W, Wang J. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus presenting solely as an endometrial polyp. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:347-51.
- Binesh F, Karimi Zarchi M, Vahedian H, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
- Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynaecol* 2001;97:717-20.
- Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: Looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol* 2013;24:2236-44.
- Samama M, Van Poelgeest M. Primary malignant lymphoma of the uterus: A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2011;4:560-3.
- Olde Scholtenhuis MA, Bakker RW, Blaauwgeers JL. Non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract: A five case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:49-51.
- Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, Cabanillas FF. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 195;75:2392-9.
- Miura LY, Maure MA, Zomer MT, Ribeiro R, Cavalcanti TC, Kondo W. A case of primary uterine lymphoma presenting with bleeding, pelvic pain, and dysmenorrhea. *Case Rep Obstet Gynecol* 2018;2018:5065738.
- Gomes H, Dias G, Igreja F, Mendinhos G, Martins A, Veríssimo C. When lymphoma is gynecological. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:160-164.
- Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF, Tarraza HM. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1991;68:2023-32.
- Naeem NI, Ahmed F, Yasir S. Non-Hodgkin's lymphoma of female genital tract: A case report. *Med J Islam Repub Iran* 2013;27:95-8.
- Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelingam JD. T-cell-rich B-cell lymphoma and Epstein-Barr virus infection of the uterus in a postmenopausal patient with an intrauterine contraceptive device in place for over 20 years. *Gynecol Oncol* 1998;68:288-92.
- Vijayakumar S, Serur E, Bybordi B, Lakhi N. Primary gynecological non-Hodgkin's lymphoma: A differential diagnosis of a pelvic mass. *Gynecol Oncol Rep* 2016;18:29-31.
- Khattar P, Bedi P, Gonzalez M, Zhong M, Yin C, Huang W, et al. Genomic analysis reveals distinct subtypes in two rare cases of primary ovarian lymphoma. *Pathol Res Pract* 2018;214:593-8.
- Wang J, Zeng L, Chen S, et al. Lymphoma of the female genital tract: A clinicopathological analysis of 25 cases. *Am J Transl Res* 2019;11:5800-11.
- Szánthó A, Bálega JJ, Csapó Z, Sréter LL, Matolcsy A, Papp Z. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix successfully treated by neoadjuvant chemotherapy: case report. *Gynecologic Oncology* 2003;89:171-4.
- Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G, Usulutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:484-9.
- Matorras R, Martín M, González Tánago J, Díez J, de Larrinoa A, Montoya F, Matía JC, Rodríguez Escudero FJ. Linfoma ovárico: Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol* 1989;32:261-64.
- Fernández García S, Bango Álvarez C, Corrales Canel B, Pérez Fernández R, Sánchez Solís JL. Linfoma primario de ovario. *Prog Obstet Ginecol* 2013;56:432-5.
- Vang R, Medeiros L, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: A review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001;8:200-17.
- Chen R, Yu Z, Zhang H, Ding J, Chen B. Primary malignant lymphoma of the uterus and broad ligament: A case report and review of literature. *Onco Targets Ther* 2015;8:265-8.
- Islimye Taskin M, Gokgozoglu L, Kandemir B. Primary ovarian large B-cell lymphoma. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:493836.
- Nasioudis D, Kampaktis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol* 2017;145:305-9.
- Allen GW, Forouzannia A, Bailey HH, Howard SP. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a pelvic mass with elevated CA-125. *Gynecol Oncol* 2004;94:811-3.
- Cubo AM, Soto ZM, Cruz MÁ, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of the uterine cervix successfully treated by combined chemotherapy alone: A case report. *Medicine* 2017;96:e6846.
- Urbano-Ispizua A. Tratamiento con CARTs en hemopatías malignas [Internet]. Madrid: Doctaforum.com; 2019. Disponible en: [https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2019/resumenes/Urba-no\\_Alvaro.pdf](https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2019/resumenes/Urba-no_Alvaro.pdf)



## Práctica Clínica

### When lymphoma is gynecological

#### *Cuando el linfoma es ginecológico*

Helena Gomes, Gonçalo Dias, Fernando Igreja, Gustavo Mendinhos, Amália Martins, Carlos Veríssimo

*Department of Gynecology and Obstetrics. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Lisboa. Portugal*

#### Abstract

Lymphomas of the female genital tract are rare, and often mimic the clinical presentation of other gynecological cancers, being very difficult to diagnose.

44 years old female patient, healthy, regular gynecological evaluation, no family history of gynecological cancer, went to the emergency room for diffuse abdominal pain in the lower quadrants, with a month of evolution, without other symptoms. On physical examination, fixed, hardened, barrel-shaped uterine cervix and parametrial infiltration. Complementary exams showed extensive neoformative lesion with uterine, vaginal and parametrial invasion. All performed biopsies were negative for dysplasia or neoplasia.

Due to the clinical suspicion of locally advanced cervical cancer, the patient underwent diagnostic laparoscopy with retroperitoneal biopsies and left salpingectomy. The histology allowed the diagnosis of infiltration by positive CD20 lymphoma, with a follicular phenotype.

Since the prognosis of the disease depends heavily on its histology, the diagnostic work-up performed, although time-consuming, was crucial.

#### Resumen

Los linfomas del tracto genital femenino son raros y, a menudo, imitan la presentación clínica de otros cánceres ginecológicos, siendo muy difíciles de diagnosticar.

Paciente femenina de 44 años, sana, evaluación ginecológica regular, sin antecedentes familiares de cáncer ginecológico, acudió a urgencias por dolor abdominal difuso en cuadrantes inferiores, con un mes de evolución, sin otros síntomas. Al examen físico, cérvix uterino fijo, endurecido, en forma de barril e infiltración parametrial. Los exámenes complementarios mostraron lesión neoformativa extensa con invasión uterina, vaginal y parametrial. Todas las biopsias realizadas fueron negativas para displasia o neoplasia.

Ante la sospecha clínica de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, la paciente fue sometida a laparoscopia diagnóstica con biopsias retroperitoneales y salpingectomía izquierda. La histología permitió el diagnóstico de infiltración por linfoma CD20 positivo, con fenotipo folicular.

Dado que el pronóstico de la enfermedad depende en gran medida de su histología, la evaluación diagnóstica realizada, aunque requirió mucho tiempo, fue crucial.

#### Key words:

Gynecological lymphoma.  
Follicular lymphoma.  
Neoformative gynecological lesion.  
Female genital tract.  
follicular phenotype

#### Palabras clave:

Linfoma ginecológico.  
Linfoma folicular.  
Lesión ginecológica neoformativa.  
Tracto genital femenino.  
Fenotipo folicular.

Recibido: 09/06/2020  
Aceptado: 26/06/2020

Gomes H, Dias G, Igreja F, Mendinhos G, Martins A, Veríssimo C. When lymphoma is gynecological. Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):160-164.

#### Correspondencia:

Helena Margarida Henriques Gomes  
Department of Gynecology and Obstetrics  
Hospital Beatriz Ângelo  
Avenida Carlos Teixeira 3  
2674-514 Loures. Portugal  
e-mail: helena.gomes@hbeatrizangelo.pt

## INTRODUCTION

Lymphomas are neoplastic transformations of normal cells of the immune system, the lymphocytes. Lymphomas of the female genital tract are very rare, and their symptoms are generally nonspecific (1,2). They often mimic the clinical presentation of other gynecological cancers, making diagnosis very difficult (3,4).

Normally, gynecological lymphomas are part of a systemic disease, with primary lymphomas of the female gynecological system being even more uncommon (less than 1% of extra-nodal lymphomas) (3,5). Most of these lymphomas are morphologically non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and originate in B lymphocytes, with diffuse large B cell lymphoma being the most common subtype (6,7). The cervix is the main site of involvement in the case of primary lymphomas while ovary and uterus are more affected by secondary hematological involvement (4,5,8,9).

The disease usually presents with abnormal uterine hemorrhage, presence of a pelvic mass, or reference to pelvic discomfort, symptoms that overlap with the presentation of other gynecological cancers. However, most patients may even be asymptomatic (4).

The differential diagnosis is crucial, since the treatment of this pathology differs from the treatment of primary gynecological cancers, consisting essentially of chemotherapy with or without radiotherapy. In this context, surgery often plays a crucial role in obtaining adequate biopsies for a correct histological diagnosis (3,9,10).

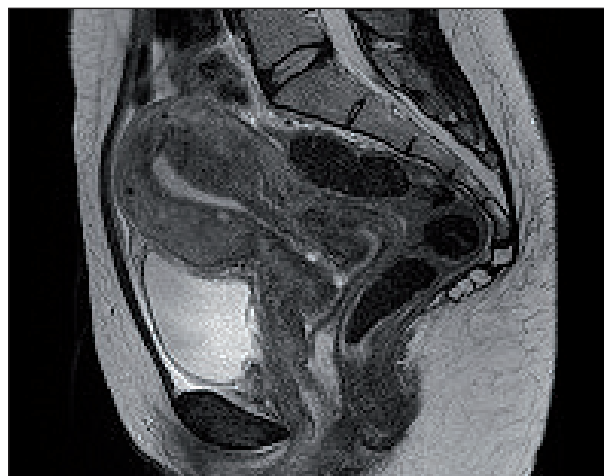
Our goal is to present a clinical case of gynecological lymphoma and the difficult diagnostic work-up until its definitive diagnosis.

## CASE REPORT

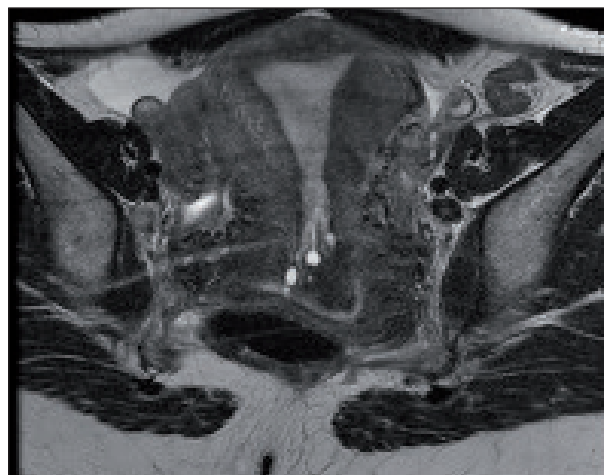
44 years old female patient, no relevant personal history, no surgical history, no chronic therapy or harmful habits. Of the gynecological antecedents, menarche stands out at 11 years old, regular cycles with mild dysmenorrhea. She began sexual life at 18 years old, had 4 sexual partners, with no history of sexually transmitted diseases or cervical lesions. In the obstetric history, she had 2 term eutocic deliveries and an induced abortion requiring uterine curettage. As a contraceptive method, she used condoms and the last normal cytological screening of the cervix was from the previous year. No family history of gynecological cancer.

The patient went to the Emergency Service of our hospital for diffuse abdominal pain in the lower quadrants, constant, mild type, without irradiation, with a month of evolution and without other associated symptoms. In this context, she performed a computed tomography (CT) that showed "bilateral uretero-hydronephrosis, a marked reduc-

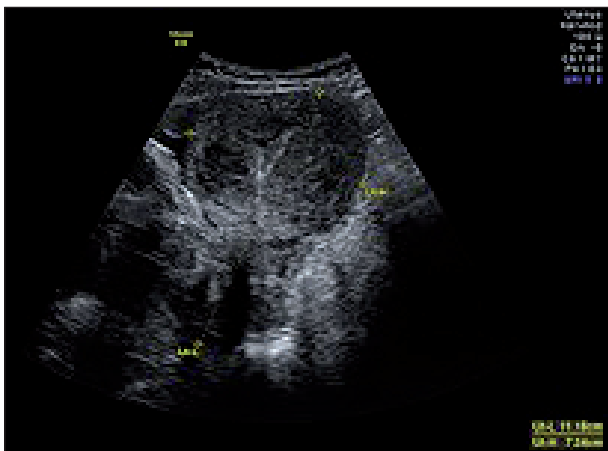
tion in the parenchymal thickness of the left kidney, globular and frankly heterogeneous uterus with heterogeneous distension of the cervical canal (Figure 1, 2), densification and blurriness of the locoregional fatty planes, suggestive aspects presence of a locally advanced uterine tumor". For this reason, observation was requested at the Gynecology Emergency Service, which triggered the patient's urgent referral for gynecological ultrasound evaluation and consultation of Oncological Gynecology. The gynecological ultrasound, however, did not present suspicious images of atypia, showing only a "globular and heterogeneous uterus, with endometrium without abnormal thickening, some foci of adenomyosis, homogeneous cervix, without identified nodules and without suspected vascularization. Hypomobile uterus and adnexal, but without identification of signs of endometriosis, free cul-de-sac of Douglas with preserved cleavage plans." (Figures 3, 4, 5).



**Figure 1.** Computed tomography showed globular and frankly heterogeneous uterus with heterogeneous distension of the cervical canal.



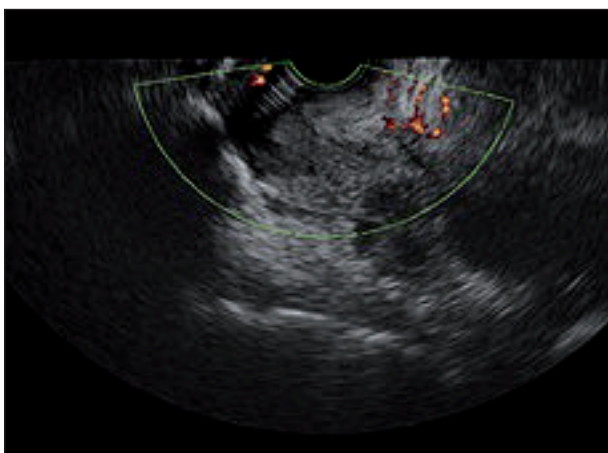
**Figure 2.** Heterogeneous distension of the cervical canal and densification and blurriness of the locoregional fatty planes in computed tomography.



**Figure 3.** Images of gynecological ultrasound: globular and heterogeneous uterus, with endometrium without abnormal thickening.



**Figure 4.** Normal uterine doppler on gynecological ultrasound



**Figure 5.** Homogeneous cervix, without nodules or abnormal doppler in gynecological ultrasound.

On examination at the Oncological Gynecology consultation, the cervix and vagina did not have any visi-

ble lesions when observed with the speculum, but the bimanual touch showed a fixed, hardened, barrel-shaped uterine cervix, enlarged and hypomobile uterus, and apparent infiltration of the vaginal sacs with stone consistency; data corroborated by the rectal exam, with cervix and parametrial infiltration. Cytology and human papilloma virus research were performed; both results were negative. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) showed "a massive, probably neof ormative lesion involving the endocervix with vaginal invasion, of the postero-inferior aspect of the uterus and extensive parametric involvement".

In the subsequent consultation, a biopsy of the endocervix with a Novak probe was performed. The result was absence of neoplastic or dysplastic tissue. It was decided to proceed with a hysteroscopic assessment of the endometrial cavity: Cervical canal and endometrial cavity without apparent lesions and without suspected vascularization. Directed endometrial biopsies and endocervical curettage were performed. The histological result of the endometrial biopsy did not show neoplastic tissue and the endocervix biopsy showed only aspects suggestive of endocervical adenomyoma, without signs of dysplasia or malignant neoplastic tissue.

In view of the strong clinical and radiological suspicion of locally advanced cervical cancer and persistently negative histological studies, it was decided, in a multidisciplinary meeting, to perform a diagnostic conization. This was done and the histological diagnosis again pointed only to the presence of a benign mesenchymal lesion, which did not allow the definition of a concrete etiology by the sample collected but suggesting as a hypothesis a cervical interstitial fibroleiomyoma.

In the absence of a diagnosis, the patient underwent diagnostic laparoscopy. In the surgical procedure, peritoneal biopsies and left salpingectomy were performed, due to an abnormal macroscopic appearance of the tube. The pathological anatomy report showed tissue infiltration by lymphoma B, CD20 positive in both samples, with follicular lymphoma phenotype. Once the diagnosis of lymphoma was made, the patient was referred to the Hematology Consultation at Hospital de Santa Maria, where she is undergoing chemotherapy.

## DISCUSSION

Lymphomas are a heterogeneous group of cancers. The classification of the World Health Organization distinguishes them based on clinical, morphological, immunophenotypic and cytogenetic criteria (6,11). Although mostly are cancers that affect the lymph nodes, about 40% of the cases are extra-ganglionic, being mainly NHL, and may theoretically occur in any organ or tissue (5,7,10). The affection of the female genital system by lymphoma is a

rare process, difficult to diagnose, and the bases available for both diagnosis and treatment are, therefore, scarce. This can occur secondarily, in the context of a disseminated lymphoma, as in the clinical case we present, or, in even less frequent cases, as a primary lymphoma of the female genital organs (3,6,9,10).

The clinical presentation of a lymphoma depends on both the site involved and the aggressiveness of the tumor. The prognosis is variable considering the histology and extent of the disease, and the treatment must be individualized (6,12). The histological subtype most frequently diagnosed in the presence of the gynecological system is diffuse large cell LNH B, followed by follicular lymphoma, identified in our patient (8,11). The involvement of the uterus by lymphoma occurs most often in the form of a secondary disease, usually with concomitant ovarian involvement. Primary uterine disease occurs exclusively in about 1% of patients and has a worse prognosis. The cervix is the main site of involvement in the case of a primary lymphoma of the gynecological system (6,8,13).

According to the literature, the average age of diagnosis of gynecological lymphoma is around 50 years. Symptoms in the presentation of the disease are, as a rule, quite nonspecific. Most often, patients present vaginal hemorrhage, pelvic pain or discomfort, dyspareunia or urinary retention as primary symptoms, and constitutional symptoms characteristic of other types of lymphomas are rare (10,14,15). In our case, the initial symptoms were nonspecific, presenting only persistent pelvic pain, with about a month of evolution, when the patient went to the emergency room. Similar to the clinical presentation, imaging exams are also, more commonly, nonspecific. Among these, the increase in uterine dimensions, the presence of solid tumors or an infiltrative disease pattern, usually with preservation of the endometrium, are indistinguishable in most cases from the presence of another type of gynecological cancers. The most favorable radiological finding of lymphoma reaching the cervix is the diffuse increase of the cervix with preservation of the endocervical canal. Characteristically in the imaging evaluation, the lesions, regardless of the large dimensions affected, maintain their homogeneity (4,6). Therefore, homogeneous masses of large dimensions in radiological exams and unusual presentation, especially in young patients, should raise our suspicion for the possibility of a lymphoma. Likewise, a diffuse enlargement of structures, without clearly distinguishing a well-defined mass, can help to differentiate this entity from a carcinoma (10). The differential diagnosis should be made initially with leiomyoma, endometrial carcinoma, uterine sarcoma and chronic inflammatory diseases (6).

Therefore, as we demonstrated, the diagnosis of a gynecological lymphoma is quite complex and implies a high level of suspicion as evidenced by the extensive diagnostic work-up necessary to reach a diagnosis in the case des-

cribed. In this case, although the objective examination was compatible with that described in the literature for the involvement of the cervix by a lymphoma, which is an increase in the dimensions of the uterine cervix, with a diffuse enlargement called "barrel-shaped cervix", this is a very unspecified feature. In turn, the radiological aspects, due to the heterogeneity presented, were all favorable to a cervical cancer in an advanced stage, making it difficult to suspect a lymphoma (15,16).

In most cases of gynecological lymphomas, as in our patient, the Pap smear test is normal or has only nonspecific changes, because this has a low sensitivity for the diagnosis of lymphomas since the lymphoma has a stromal origin and the endocervix and superficial epithelium of the cervix are typically spared (4,16).

The diagnosis of a gynecological lymphoma, either due to the rarity of its occurrence, or due to the non-specificity of the symptoms with which it presents, will hardly be part of a primary differential diagnosis. However, in view of the strong clinical suspicion of an ongoing neoplastic disease, this cannot be overlooked, and should be taken into account mainly in the face of successive failures in obtaining a histological diagnosis by various complementary means. Its diagnosis is crucial in that the treatment of a lymphoma differs from the treatment of any other gynecological cancer, since it does not have a surgical treatment, but through chemotherapy, with or without radiotherapy (6,10).

Biopsy is essential for a definitive diagnosis. Surgery arises in this context, with an essentially diagnostic nature, allowing biopsies to be performed, and less invasive procedures should be preferred using the laparoscopic route whenever possible (3,16). In the case of gynecological lymphomas, contrary to which is the most common for the remaining gynecological cancers, the primary treatment combines chemotherapy and radiotherapy, presenting in general a good survival rate, especially if the diagnosis is made at an early stage of the disease (5).

In conclusion, although they are predominantly neoplasias of the lymph nodes, lymphomas can affect any organ or tissue. The attack of the female genital system by lymphoma is a rare process, and therefore difficult to diagnose, requiring a high degree of suspicion.

The clinical case presented is thus very demonstrative, both of the difficulties until obtaining a definitive diagnosis, and of the extreme importance of the same, in order to allow the adequate referral and treatment of the patient with a gynecological lymphoma, avoiding the morbidity associated with unnecessary treatments.

## REFERENCES

1. Matorras R, Martín M, González Tánago J, Díez J, de Larrinoa A, Montoya F, Matía JC, Rodríguez Escudero FJ. Linfoma ovárico: Pre-

- sentación de dos casos y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol* 1989;32:261-64.
2. Fernández García S, Bango Álvarez C, Corrales Canel B, Pérez Fernández R, Sánchez Solís JL. Linfoma primario de ovario. *Prog Obstet Ginecol* 2013;56:432-5.
  3. Pinto E, Batista S, Lourenço C, Gonçalves J, Ramalho G. Linfomas ginecológicos. *Acta Obstet Ginecol Port* 2014;8:201-5.
  4. Hanley KZ, Tadros TS, Briones AJ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Hematologic malignancies of the female genital tract diagnosed on liquid-based Pap test: Cytomorphologic features and review of differential diagnoses. *Diagn Cytopathol* 2009;37:61-7.
  5. Hariprasad R, Kumar L, Bhatla N, Kukreja M, Papaiah S. Primary uterine lymphoma: Report of 2 cases and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:308-13.
  6. Ferreira A, Cunha TM. Envolvimento do aparelho genital feminino por linfoma. *Acta Radiológica Portuguesa* 2011;91:25-32.
  7. Lee W, Lau E, Duddalwar VA, Stanley AJ, Yvonne YH. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: Spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:198-206.
  8. Lagoo AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: Current status. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:1-21.
  9. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Wacker HH. Lymphomas of the female genital tract: A study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1512-20.
  10. Seidler SJ, Lovey PY, Busuioic CI, Huber DE. Gynaecological lymphomas: Case reports and literature review of primary extranodal female genital tract and breast non-Hodgkin lymphomas. *Arch Cancer Res* 2018;6:20.
  11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
  12. Patni S, Thompson I. Genital tract lymphoma: A rare malignancy. *J Obstet Gynecol* 2005;25:289-91.
  13. Fan M, Wang C, Wu H, Shen W, Lu D. Extranodal Burkitt's lymphoma with uterine involvement: A case report. *Biomed Lab Sci* 2007;19:1.
  14. Rajnics P, Demeter J, Csomor J, Krenács L, Pajor L, Kollár B, et al. Rare primary extranodal lymphomas: Diffuse large B-cell lymphomas of the genital tract. *Ann Hematol* 2009;88:1223-8.
  15. Köhler H, Novik P, Campos AM. Linfoma do colo uterino: relato de dois casos e revisão da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:626-30.
  16. Dursun P, Gultekin M, Bozdog G, Usulutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2005;98:484-9.



## Guía de Asistencia Práctica\*

### Enfermedad trofoblástica gestacional

#### Gestational trophoblastic disease

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Pluvio J. Coronado<sup>1</sup>; Gloria Marquina<sup>2</sup>; Marilo Diestro<sup>3</sup>; Sonsoles Alonso<sup>4</sup>; Angel Sánchez del Río<sup>5</sup>; David Hardisson<sup>6</sup>; Guillermina Montoliu<sup>7</sup>; Ana Santaballa<sup>8</sup>; Antonio Casado<sup>2</sup>; Santiago Domingo<sup>9</sup>; Antonio Gil-Moreno<sup>10</sup>; Amina Lubrano<sup>11</sup>; Javier de Santiago<sup>4</sup>.

*Instituto de Salud de la Mujer. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Universidad Complutense. Madrid. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario la Paz. Madrid. Servicio de Ginecología. MD Anderson Cancer Centre. Madrid. Servicio de Ginecología. Hospital Álvarez-Buylla. Oviedo. Servicio de Anatomía patológica. Hospital Universitario la Paz. Madrid. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Vall d'Hebrón. Barcelona. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.*

#### PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

##### Introducción: misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las oncogúas se conciben como la herramienta que utiliza la SEGO para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las oncogúas se definen explícitamente en:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier paciente, independientemente de su localización territorial.
- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

- Fiabilidad: estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- Consenso: elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- Transparencia: concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran rasgos diferenciales y de innovación respecto a otras iniciativas similares la formalización explícita de sistemas de implantación y la inclusión de un sistema de registro de datos que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de revisión y actualización de la oncogúa (basado en las premisas del modelo europeo de calidad [EFQM]).

##### Proceso

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncogúas. Con tal fin se designan un coordinador y un secretario para cada proceso asistencial (oncogúa), coor-

\*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

dinados por un agente facilitador común a todos los procesos.

2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria, de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria, donde se cerrará el documento final consensuado.
6. Dicho documento, adecuadamente maquetado, se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente, y siguiendo el EFQM, quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia videoquirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).
9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

## Metodología

### Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, *outcomes*) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios (ECA) y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ECA y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la tabla I pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede



**Tabla I.**  
Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); \*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; \*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.  
Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-6.

considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La tabla II detalla dicha información.

**Calidad de la guía**

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE). La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

**Tabla II.**  
Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de recomendación

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
<b>Fuerte</b>	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría.	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
<b>Débil</b>	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol 2013;66:719-25.

### Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

#### Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI ([www.icsi.org/](http://www.icsi.org/))
- Cancer National Institute NCI ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/))
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/))
- National Institute for Clinical Excellence NICE ([www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/))
- National Health Service NHS Scotland ([www.show.nhs.uk/sign/guidelines](http://www.show.nhs.uk/sign/guidelines))
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)

#### Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de facilitador, coordinador, secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Registro básico de datos.
9. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
10. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

## ONCOGUÍA SEGO: ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL 2020

### Concepto

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo de trastornos que se caracterizan por el crecimiento y desarrollo anormal del trofoblasto después de una fertilización anormal. Esta enfermedad suele ser de buen pronóstico y su potencial agresivo se debe a la capacidad de invasión y persistencia. Estos trastornos incluyen afecciones como la gestación molar (mola hidatidiforme completa [MHC], mola hidatiforme parcial [MHP] y mola hidatiforme invasiva [MHI]) y la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) (coriocarcinoma [CC], el tumor trofoblástico del lecho placentario [TTLP] y el tumor trofoblástico epitelioides [TTE]). El pronóstico de este tipo de tumores depende del estadio inicial y de que se administren los tratamientos apropiados. El diagnóstico de mola hidatiforme (MH), CC, TTLP y TTE es anatomopatológico, mientras que la NTG se define por criterios clínicos y analíticos. Las entidades incluidas como ETG varían ampliamente en cuanto a su comportamiento; pero el término de NTG se refiere de forma específica a las que tienen capacidad para invadir los tejidos y producir metástasis (1).

### Epidemiología de la enfermedad trofoblástica gestacional

La estimación precisa de la incidencia de la ETG es difícil de establecer debido a que hay registrados pocos casos, así como la discordancia en la recogida de datos y a que existen importantes variaciones entre diferentes áreas geográficas del mundo. En España no hay datos, ya que no se dispone de un registro centralizado de esta patología. Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, en algunos países como el Reino Unido se han creado centros de referencia. En EE. UU. la incidencia de embarazos molares es de aproximadamente 1 por cada 1.500 embarazos. La prevalencia de ETG es mayor en Asia que en Europa o América. Los estudios más fiables sugieren que la incidencia de MH varía entre alrededor del 1 por cada 1.000 embarazos en la mayor parte del mundo y 7 por cada 1.000 en Malasia y Filipinas. La MHP es más frecuente que la MHC.

La mayoría de la ETG son MH (80%), 15% son MHI y 5% son CC (2). Aproximadamente el 50% de los casos de las ETG tienen el antecedente de una gestación molar, el 25% de abortos espontáneos y el otro 25% de embarazos viables. La ETG tras una gestación molar se desarrolla en el 15-20% de los pacientes después de una MHC y en el 5% después de una MHP. La incidencia de una ETG des-

pués de una gestación no-molar es de 2-7 por 100.000 embarazos (3).

### Factores de riesgo

#### Factores de riesgo de gestación molar

Los dos factores de riesgo más importantes y mejor establecidos son la edad materna y una gestación molar previa. Respecto a la edad, se ha demostrado que mujeres por debajo de los 16 años o de más de 40 años tienen una incidencia significativamente más alta de gestación molar. El segundo factor de riesgo es el antecedente de gestación molar, siendo la incidencia de ETG del 1-2% en una segunda gestación y de un 15-25% en una tercera con dos ETG previas (4). Por otro lado, las mujeres con gestaciones molares repetidas tienen un mayor riesgo de sufrir una NTG, aunque estas pacientes también pueden tener un embarazo normal con posterioridad. Otros factores de riesgo como abortos, grupo sanguíneo, paridad e hipovitaminosis A y B9 (folatos) no han sido claramente demostrados.

Respecto a factores de riesgo genético, se ha identificado en el cromosoma 19q un trastorno autosómico recesivo conocido como gestación molar recurrente familiar. Las mujeres afectadas tienen una mutación del gen NLRP7 y, más raramente, del gen KHDC3L están predispuestas a MHC (5).

#### Factores de riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional tras una gestación molar

(Evidencia baja/Recomendación moderada).

- Edad materna > 40 años.
- El número de partos e historia de embarazos molares previos.
- Cantidad de proliferación trofoblástica en el momento de la evacuación. Es importante destacar que, a pesar del diagnóstico más precoz, no ha disminuido la incidencia de NTG posmolar. Esto significa que podría haber otros mecanismos biológicos moleculares responsables del desarrollo de las NTG más influyentes que la cantidad de proliferación trofoblástica en el momento de la evacuación.
- Valores elevados de hCG (> 100.000 UI/l) al diagnóstico.
- Tamaño uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional.
- Presencia de quistes ováricos bilaterales tecaluteínicos > 8 cm en el momento del diagnóstico.
- Presencia de lesiones hiperecoicas (nódulos) en el miometrio con aumento de la vascularización.

### Anatomía patológica

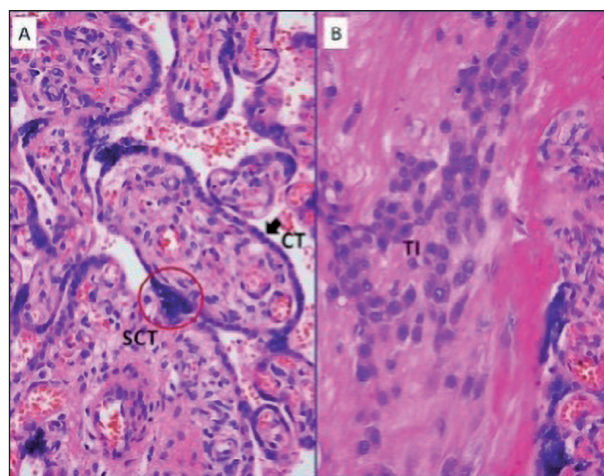
#### Clasificación

La MH y las NTG se originan a partir del trofoblasto placentario que está compuesto por citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio (Figura 1). El sincitiotrofoblasto invade el estroma endometrial en el momento de la implantación del blastocisto y es el tipo celular que produce la gonadotropina coriónica humana (hCG). El citotrofoblasto juega un papel destacado en la formación de las vellosidades coriónicas. Por otro lado, el trofoblasto intermedio se localiza en las vellosidades, el lecho de implantación y el saco coriónico. Todos estos tipos de trofoblasto pueden dar origen a una ETG cuando proliferan.

#### Gestación molar

##### MOLA HIDATIDIFORME

La gestación molar se define como una placenta anómala con grados variables de hiperplasia trofoblástica (cito y sincitiotrofoblasto) y edema vellositario (6). Se clasifica en MHC y MHP, que son entidades diferentes desde un punto de vista clínico, morfológico y citogenético (Tabla IV). Además, se reconoce una variante de MHI con capacidad de infiltrar el miometrio y diseminarse a distancia.



**Figura 1:** Sección histológica de una placenta normal a término. A: vellosidades coriales en las que se aprecia el sincitiotrofoblasto (SCT) en la zona más externa de las vellosidades, caracterizado por células con múltiples núcleos, y el citotrofoblasto (CT), constituido por células mononucleadas de morfología cuboidea que revisten la parte interna de las vellosidades. B: Zona de interfase entre las vellosidades de anclaje y la placa coriónica en la que se observan agregados de células de trofoblasto intermedio (TI), de morfología poligonal, núcleo redondeado y citoplasma anfófilo. Hematoxilina-eosina, x400.

**Tabla III.**

Clasificación de la enfermedad trofoblástica gestacional, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6)

Gestación molar	Código ICD-O
Mola hidatidiforme	9100/0
Completa	9100/0
Parcial	9103/0
Invasiva	9100/1
<b>Neoplasias</b>	
Coriocarcinoma	9100/3
Tumor trofoblástico del lecho placentario	9104/1
Tumor trofoblástico epitelioides	9105/3
<b>Lesiones no neoplásicas</b>	
Reacción exagerada del lecho placentario	
Nódulos y placas del lecho placentario	
<b>Lesiones vellositarias anormales (no molares)</b>	

ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology.

Tanto la MHC como la MHP se producen como consecuencia de una fecundación anómala (8). En la MHC, un óvulo vacío es fecundado por un espermatozoide que, a continuación, duplica su ADN, lo que resulta en un cariotipo androgenético diploide habitualmente 46 XX (un 10% de las MHC tienen un cariotipo 46 XY). En raras ocasiones, el óvulo vacío es fecundado por dos espermatozoides (dispermia). Las MHP son prácticamente siempre triploides y se producen habitualmente por la fertilización de un óvulo normal por dos espermatozoides, lo que resulta en un cariotipo triploide (triploidía diándrica, con dos cromosomas paternos y uno materno, habitualmente 69 XXY).

### **MOLA COMPLETA**

Macroscópicamente, la MHC típica está compuesta por vellosidades coriónicas marcadamente hidrópicas, de diferente tamaño, que le confieren un aspecto característico en "racimo de uva". Histológicamente, se reconocen vellosidades aumentadas de tamaño y edematosas con una moderada a intensa hiperplasia trofoblástica circunferencial, formación de abundantes cisternas trofoblásticas en el centro de las vellosidades, inclusiones de trofoblasto y ausencia de desarrollo vas-

**Tabla IV.**

Principales características de la mola completa y parcial

Característica	Mola completa	Mola parcial
Presentación clínica	Sangrado vaginal en segundo trimestre (media, 16 semanas). * Útero aumentado de tamaño	Sangrado vaginal, aborto subclínico o incompleto en el final del primer trimestre o inicio del 2.º trimestre
hCG sérica pretratamiento	> 100.000 mIU/ml (>90%)	< 100.000 mIU/ml (> 90%)
Edema vellositario	Generalizado	Focal
Proliferación de trofoblasto	Difusa, circunferencial	Focal
Contorno vellositario	Redondeado	Festoneado
Desarrollo fetal	Ausente	Ocasional
Atipia trofoblástica	Marcada	Ligera
Estroma vellositario	Muy edematoso, frecuentes cisternas e inclusiones trofoblásticas. Ausencia de desarrollo vascular y de hematíes nucleados	Ocasionales cisternas, pseudoinclusiones trofoblásticas. Desarrollo vascular y presencia de hematíes nucleados (no siempre evidentes)
Apoptosis en estroma vellositario	Prominente	Limitada
Expresión de p57	Ausencia de tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias	Tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias
hCG tisular	Intensa (3+)	Débil (1+)
Genotipado del ADN	Genoma diploide (exclusivamente paterno) (46 XX)	Genoma triploide diándrico (69 XXY)
Riesgo de desarrollo de coriocarcinoma	2-3%	Muy bajo

\*La mola completa temprana suele presentarse como aborto subclínico en las 6-12 primeras semanas de gestación.

cular (7). En la mayoría de los casos hay marcada atipia citológica y numerosas mitosis. La MHC no se acompaña del desarrollo de tejidos fetales o de tejido placentario no vellositario.

En los últimos años se ha reconocido una forma temprana de MHC que se caracteriza por un patrón de crecimiento vellositario bulboso, estroma vellositario mixoide hiper celular con una red de abundantes estructuras vasculares canaliculares, imágenes de cariorrexis en el interior de las vellosidades y, al menos, hiperplasia trofoblástica focal en la superficie vellositaria, así como en la superficie inferior de la placa coriónica (7).

**MOLA PARCIAL**

Las características morfológicas de la MHP incluyen la presencia de dos tipos de vellosidades (unas grandes, irregulares e hidrópicas y otras pequeñas, fibrosas e inmaduras), cisternas en algunas de las vellosidades de mayor tamaño, vellosidades muy irregulares con bordes festoneados y, habitualmente, ligera o moderada hiperplasia trofoblástica circunferencial (7,8). En la MHP puede haber desarrollo de estructuras o células fetales (9).

**MOLA INVASIVA**

La mola invasiva se define como una MH, prácticamente siempre completa, que invade el miometrio y/o los vasos uterinos (6). Aunque la MHI no es una verdadera neoplasia, a menudo se la considera como una entidad maligna clínicamente, ya que puede infiltrar el miometrio y metastatizar. El 10-17% de las MH evolucionará hacia una MHI y alrededor del 15% se diseminará a distancia a los pulmones, aunque también puede extenderse a la vagina, vulva o ligamento ancho (10). Histológicamente, el diagnóstico de MHI requiere la demostración de vellosidades con cambios molares infiltrando el miometrio o extendiéndose a localizaciones extrauterinas. En muchas ocasiones la MHI se diagnostica clínicamente por la persistencia de la elevación de la hCG tras un legrado evacuador por enfermedad molar, y se trata con quimioterapia aún en ausencia de un diagnóstico anatomopatológico de confirmación.

Los principales diagnósticos diferenciales de la MH incluyen al aborto hidrópico y los cambios gestacionales tempranos con cierto grado de hiperplasia trofoblástica.

**Neoplasias trofoblásticas gestacionales**

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales incluyen tres entidades: CC, TTLP y TTE (Tabla V).

**Ítems que deben figurar en el informe anatomopatológico**

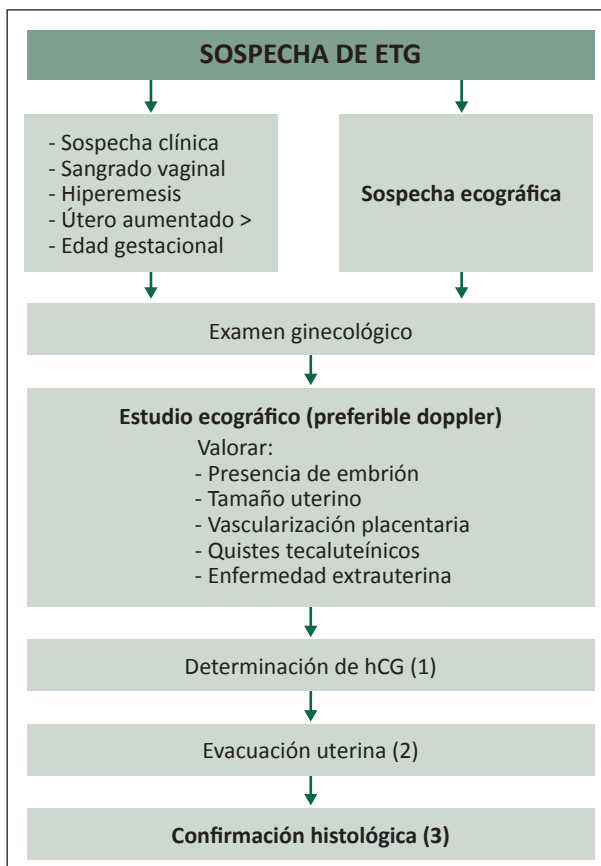
(Evidencia baja/Recomendación fuerte):

- Localización del tumor
- Tamaño tumoral
- Afectación de la serosa
- Tipo histológico
- Márgenes
- Invasión linfovascular
- Infiltración miometrial
- Extensión local.
- Estadio patológico provisional (AJCC, 8ª edición; FIGO)

**Diagnóstico**

**Algoritmo 1. Actitud diagnóstica ante la sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional**

(Evidencia baja/Recomendación fuerte).



**Algoritmo 1.** 1. Es recomendable usar la hCG total, pero puede usarse la beta-hCG. Usar siempre el mismo test, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se recomienda además hacer el perfil básico y el tiroideo. 2. Ver algoritmo 3. 3. Si hay confirmación de ETG, hacer un control de hCG posevacuación. ETG: enfermedad trofoblástica gestacional.

**Tabla V.**  
Principales características de los tumores trofoblásticos gestacionales (6,7,9,11-14)

Característica	Coriocarcinoma	TTLP	TTE
Edad	Periodo reproductivo (media, 30 años)	20-63 años (media, 31 años)	15-48 años (media, 36 años)
Gestación previa	Gestación a término, MHC	Gestación a término	Gestación a término
Tiempo de latencia	Media de 2 años tras gestación a término; 13 meses tras MHC	2 semanas a 17 años (media, 12-18 meses)	1-25 años (media, 6,2 años)
Aspecto macroscópico	Tumor circunscrito o infiltrativo hemorrágico	Tumor sólido expansivo o infiltrativo	Tumor sólido expansivo
Localización del tumor (útero)	Cuerpo	Cuerpo	Cérvix, SUI, cuerpo
Borde	Infiltrativo	Infiltrativo	Circunscrito. Expansivo
Tipo celular	Citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto, trofoblasto intermedio vellositario	Trofoblasto intermedio del lecho de implantación placentario	Trofoblasto intermedio de tipo coriónico
Atipia citológica	Intensa	Moderada a intensa	Ligera a moderada
Necrosis	Extensa	Rara	Extensa
Inmunofenotipo	hCG, HSDB31 (sincitiotrofoblasto), Mel-CAM, HLA-G, MUC-4 (trofoblasto intermedio), citoqueratina (difuso)	hPL, MUC-4, HSD3B1, HLA-G, CD10, y Mel-CAM (CD146), citoqueratinas (AE1/AE3 y citoqueratina 18)	p63, H3D3B1, HLA-G, ciclina E, CD10, a-inhibina, EMA, citoqueratinas (AE1/ AE3, CK18, CAM 5.2). Focal: Mel-CAM y hPL
Índice de proliferación (Ki67)	> 90%	10-30%	> 10%
Citogenética	Cariotipo complejo (amplificación de 7p y delección de 8p). Dotación cromosómica XX	Presencia de cromosoma X paterno	Ausencia de cromosoma Y
Comportamiento clínico	Agresivo si no se trata; curable en la mayoría de las pacientes tras tratamiento	Autolimitado, persistente o agresivo	Autolimitado, persistente o agresivo
Diseminación	Citogenética	Variable	Variable

TTLP: tumor trofoblástico del lecho placentario; TTE: tumor trofoblástico epitelioides; MHC: mola hidatídica completa; SUI: segmento uterino inferior; hCG: gonadotropina coriónica humana; hPL: lactógeno placentario humano.

## Clínica

La ETG se ha asociado con diferentes síntomas y signos que varían según la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de la ETG cada vez es más precoz durante la ecografía de control en las primeras semanas de gestación, por lo que los síntomas más floridos son poco comunes.

En el caso de la MHP, los síntomas son escasos, siendo lo más característico el sangrado vaginal, lo que hace difícil su diagnóstico diferencial con un aborto incipiente. Otras manifestaciones más características de la ETG las podemos encontrar con más frecuencia en caso de MHC (15,16) o cuando el diagnóstico se realiza más allá de las 10 semanas (17). La presencia de émbolos pulmonares trofoblásticos con distrés respiratorio es poco común en la actualidad, pero se ha llegado a describir hasta en un 2% de los casos de MHC durante el segundo trimestre (15).

Existen casos de NTG después de abortos espontáneos, embarazos ectópicos o gestaciones a término. En esos casos, puede aparecer sangrado vaginal anómalo,

**Tabla VI.**  
Síntomas de enfermedad trofoblástica (16)

Síntomas	Mola completa	Mola parcial
Sangrado vaginal	42%	15%
Útero aumentado de tamaño	24%	4%
Hiperemesis	13%	4%
Hipertiroidismo bioquímico	16%	5%
Hipertiroidismo clínico	2%	2%
Anemia Hb < 11 mg/dl	13%	3%
Preeclampsia	1%	3%

o síntomas como consecuencia del sangrado de los sitios de metástasis trofoblásticas como abdomen, pulmón o cerebro.

### **Ecografía transvaginal**

(Evidencia moderada/Recomendación fuerte).

Es la técnica de elección y con la que suele realizar el diagnóstico de sospecha. Es una técnica indispensable para confirmar la presencia o ausencia de embrión (18).

La clásica "tormenta de nieve" de la MHC puede no verse durante el primer trimestre. Sin embargo, el aspecto quístico de la placenta, la ausencia de partes embrionarias o un saco gestacional deformado pueden ser signos de una gestación molar temprana.

La presencia de quistes tecaluteínicos prominentes puede aparecer hasta en un 50% de las pacientes, por lo que es un signo para tener en cuenta en la ecografía inicial (15).

Con la ecografía se valora también el tamaño del útero, la posible extensión pélvica de la enfermedad y la vascularización, mediante doppler. Existe correlación positiva entre los niveles de hCG y la vascularización.

Existen falsos positivos y negativos de la ecografía que deben tenerse en cuenta y, por ello, la confirmación histológica es obligatoria. En el caso de la MHC, en el 75% de los casos la sospecha diagnóstica ecográfica es de mola, pero hasta en un 25% de los casos es de aborto. La MHP, sin embargo, tan sólo se sospecha ecográficamente en un 14% de los casos, siendo en un 67% de los casos diagnosticada como aborto y en un 19% como huevo huero (19).

### **Estudio de hCG**

(Evidencia alta/Recomendación fuerte).

Ante la sospecha de ETG se debe realizar una determinación sérica de hCG total (preferible) o de beta-hCG (más comúnmente usada), según la disponibilidad del centro. Es recomendable usar siempre el mismo test, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, puesto que los valores pueden diferir, siendo más bajos en la determinación de beta-hCG.

El desarrollo de la forma invasiva de la enfermedad trofoblástica se manifiesta con una elevación persistente de la hCG tras la evacuación uterina. Por este motivo, ante sospecha de mola se debe hacer una determinación previa a la evacuación y otra determinación posterior a la misma. Una elevación de hCG puede ser la primera evidencia de una neoplasia trofoblástica. Una determinación de hCG total superior a 100.000 mIU/ml sugiere una MHC, aunque algunas gestaciones normales pueden llegar a esos niveles entre la 8 y 11 semana de gestación. Hay que tener en cuenta que las MHP producen menos hCG que las MHC.

Existe variabilidad en los test de determinación de hCG según las variantes medidas y la sensibilidad, por lo que a la hora de hacer determinaciones seriadas de hCG deberían hacerse en el mismo laboratorio si es posible, y con

la misma técnica. Se debe usar un test sensible que detecte la forma regular y la forma hiperglicosilada (hCG-H), ya que estas son las dos formas más comunes de hCG sintetizadas por las células. La hCG-H constituye una alta proporción de la hCG sintetizada, dado que las células citotrofoblásticas son las predominantes en este tipo de tumores invasivos.

### **Criterios diagnósticos de neoplasia trofoblástica gestacional (20)**

(Evidencia moderada/Recomendación fuerte).

- Meseta en los niveles de hCG al menos durante 4 medidas en un periodo de 3 semanas o superior, es decir, en días 1, 7, 14, 21.
- Aumento de hCG en 3 medidas semanales consecutivas en un periodo de al menos 2 semanas o más, días 1, 7 y 14.
- Si hay un diagnóstico histológico de CC.

### **Estadificación**

#### **Algoritmo 2. Estadificación tras la confirmación de una enfermedad trofoblástica gestacional y tras la sospecha de neoplasia trofoblástica gestacional**

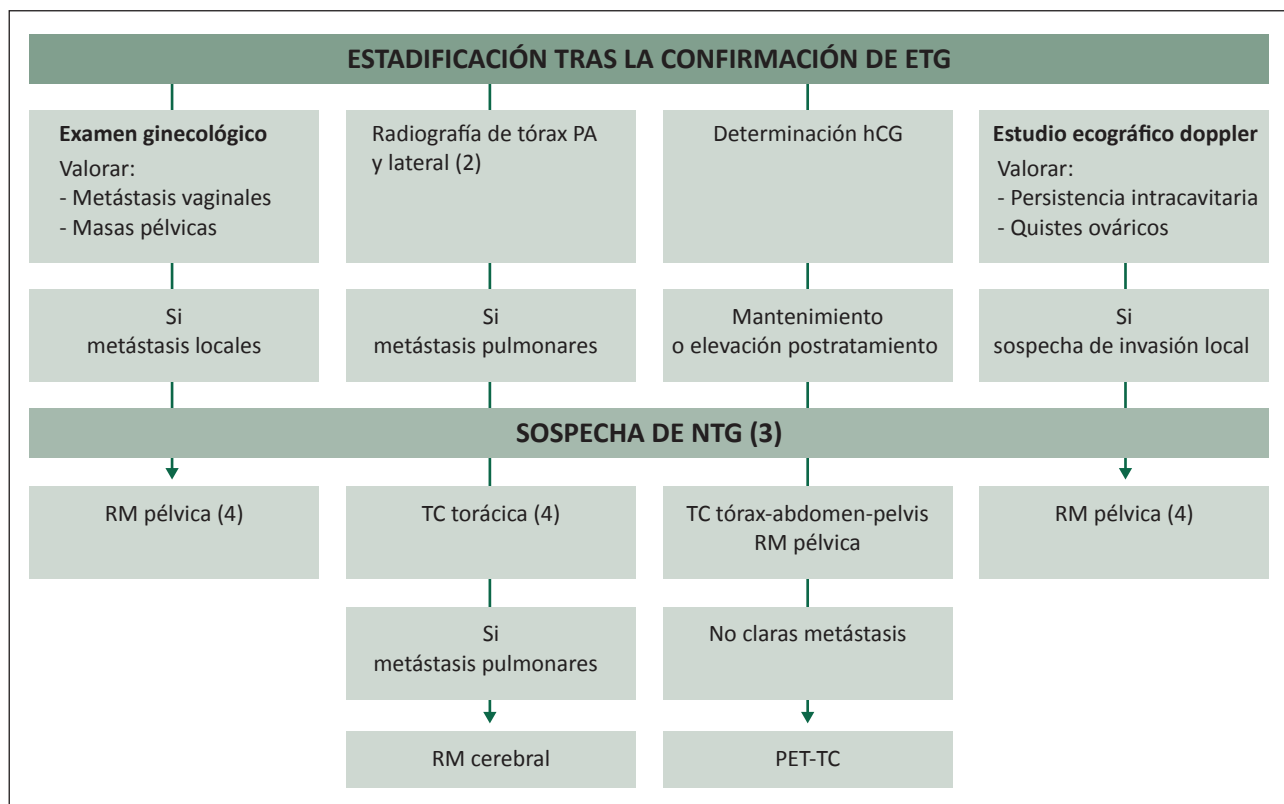
(Evidencia moderada-baja/Recomendación fuerte).

En el estudio de extensión de la NTG debemos considerar que los CC tienen elevado de riesgo de metástasis hematógenas, ya que invaden vasos de forma extensa y precoz. Son frecuentes en el pulmón (además, puede provocar tromboembolismo pulmonar), la vagina y el cerebro, menos frecuentes en la vulva, los riñones, el hígado, los ovarios y el intestino. En el caso del tumor del lecho placentario, este suele estar confinado en el cuerpo del útero y puede invadir ganglios linfáticos (Algoritmo 2).

#### **Pruebas de imagen para el diagnóstico de extensión en la neoplasia trofoblástica gestacional**

(Evidencia moderada/Recomendación fuerte).

- Tomografía computerizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica con contraste.
- Resonancia magnética (RM) cerebral en el caso de que existan metástasis pulmonares.
- RM pélvica para valorar afectación pélvica y linfática.
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada (PET-TC) en caso de dudas (persistencia o elevación de hCG y que no se hayan detectado metástasis), confirmación de diseminación metastásica o recaída.



**Algoritmo 2.** 1. No se deben biopsiar o extirpar las metástasis vaginales por el riesgo de sangrado. 2. Aunque la radiografía de tórax infravalora la afectación, se considera que las micrometástasis no son relevantes. 3. Valorar remitir a centro de alta complejidad. 4. Valorar TC toraco-abdomino-pélvico. ETG: enfermedad trofoblástica gestacional. PA: posteroanterior. NTG: neoplasia trofoblástica gestacional. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computerizada. PET: tomografía por emisión de positrones.

### Estadificación clínica FIGO

Desde el año 2000, la FIGO recomendó un sistema para la estadificación clínica de la ETG (21) que solo tiene en cuenta el desarrollo de metástasis y el lugar de asiento de las mismas, sin considerar otros factores de riesgo (Tabla VII).

### Estadificación de riesgo: FIGO/OMS 2015

Está basada en factores de riesgo descritos en 1976 por Bagshawe (22) e incluidos inicialmente en la estadificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aceptados en 2000 por la FIGO (23), con una última actualización en 2015 (21). Mediante esta estadificación se determina si la paciente tiene bajo o alto riesgo de no respuesta al tratamiento con monoterapia.

Los factores de riesgo son 8 y pueden recibir una puntuación de 0, 1, 2 o 4 (24-26) (Tabla VIII).

Las NTG con puntuación entre 0 y 6 son de bajo riesgo. Las NTG con puntuación < 4 responden bien a la quimioterapia con único agente y las de entre 4 y 6 precisan evaluación con otros factores de riesgo para elegir el tratamiento óptimo. En este sentido, el flujo de la arteria uterina pue-

**Tabla VII.**  
Estadio FIGO

Estadio FIGO	Descripción
I	Enfermedad confinada al útero
II	Enfermedad que se extiende a anejos/vagina, pero limitada estructuras genitales
III	Metástasis en pulmón con o sin enfermedad en tracto genital
IV	Cualquier otro lugar de metástasis

de predecir la respuesta al metotrexate (27). La NTG con puntuación mayor a 6 (máximo 20) son de alto riesgo y tienen indicación de tratamiento con poliquimioterapia combinada. Las NTG con puntuación > 13 se consideran de ultra alto riesgo y, junto con las que presentan metástasis en el cerebro, el hígado o enfermedad metastásica diseminada, deben considerarse aparte (28).

Los TTLP no se pueden valorar por el este sistema de puntuación de riesgo por su baja secreción de hCG y su diferente comportamiento y respuesta al tratamiento, pero pueden estadificarse según la FIGO.



**Tabla VIII.**  
Puntuación de riesgo de la neoplasia trofoblástica gestacional (Evidencia moderada/Recomendación fuerte)

Puntuación FIGO/OMS	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40	-	-
Gestación anterior	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde la gestación anterior (meses)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG pretratamiento	< 103	103-104	104-105	> 105
Mayor diámetro tumoral (incluido el útero) en cm	-	3-4	≥ 5	-
Lugar de la metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	Monoterapia	2 o más fármacos

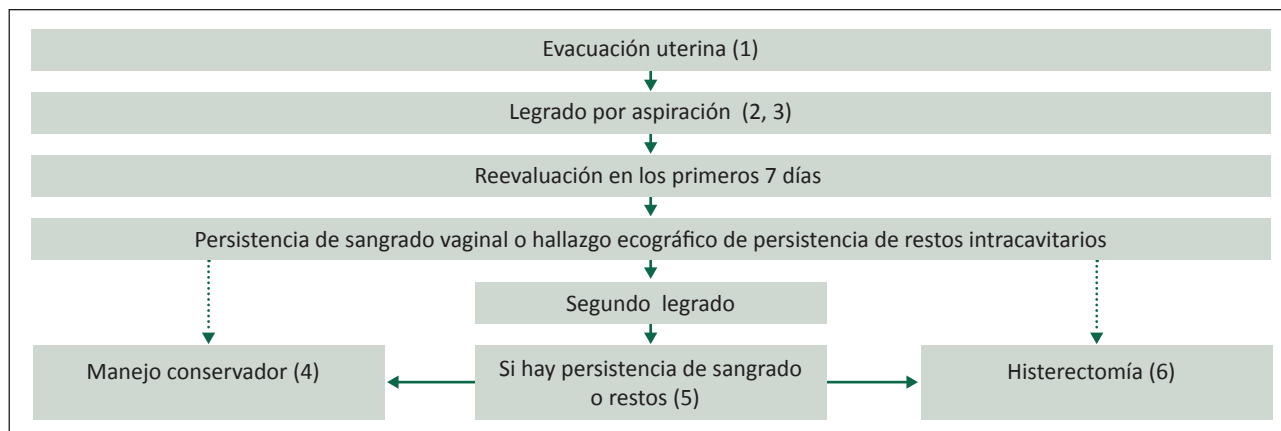
**Tratamiento**

Tras la sospecha de ETG, como primer paso para la confirmación diagnóstica y el tratamiento del proceso, se procederá a dilatación cervical y legrado por aspiración (Evidencia baja/Recomendación fuerte). Se realizará preferiblemente bajo control ecográfico, y se completará con legra cortante del mayor tamaño posible al final de la intervención. No se recomienda administrar prostaglandinas por vía vaginal, así como evitar fármacos uterotónicos, antes de la evacuación uterina (Evidencia baja/Recomendación fuerte). Éstos se administrarán una vez realizada la dilatación cervical e iniciado el legrado. Respecto a la eficacia, debe tenerse en cuenta que los receptores de oxitocina pueden no estar presentes. En caso de existir feto, no está indicada la inducción del parto por el incremento asociado del riesgo de desarrollar una NTG posmolar (29). (Evidencia muy baja/Recomendación débil).

La realización de un segundo legrado podría estar indicado en caso de sospecha ecográfica de persistencia de tejido molar residual intrauterino o persistencia del sangrado (30) (Evidencia baja/Recomendación fuerte). Un tercer legrado no estaría recomendado por el alto riesgo de sinequias, con la consecuente afectación del pronóstico reproductivo en la paciente con deseo genésico. En ese caso, el manejo debe individualizarse. La presencia de ETG en el segundo legrado aumenta las probabilidades de requerir quimioterapia. A las pacientes Rh negativo se les debe administrar inmunoglobulina anti-D después de la evacuación.

**Algoritmo 3. Tratamiento**

(Evidencia baja/Recomendación fuerte).



**Algoritmo 3.** 1. En pacientes con Rh negativo, administrar inmunoglobulina anti-D después de la evacuación. 2. Dilatación cervical y legrado por aspiración, preferiblemente con control ecográfico, y se completará con legra cortante del mayor tamaño posible. 3. No uso de útero tónicos antes del legrado. Se recomienda su uso durante y tras el mismo. 4. Se aceptaría el manejo conservador con control de hCG. 5. Un tercer legrado no estaría recomendado por el alto riesgo de sinequias, con la consecuente afectación del pronóstico reproductivo. 6. Considerar realizar histerectomía y salpinguectomía bilateral como tratamiento inicial de la ETG en mujeres perimenopáusicas o que no desean preservación de la fertilidad. Conservación ovárica, incluso en presencia de quistes tecaluténicos. No hay evidencias sobre la elección de la vía de abordaje.

### Indicaciones de histerectomía

(Evidencia baja/Recomendación débil).

Se puede considerar realizar histerectomía y salpinguectomía bilateral como tratamiento inicial de la ETG en mujeres perimenopáusicas o que no desean preservación de la fertilidad. Es preceptiva la conservación ovárica, incluso en presencia de quistes tecaluteínicos (31). No está claro si la vía elegida (mínimamente invasiva o laparotomía) altera los resultados; por ello, la vía dependerá de la experiencia de cada centro. Los quistes tecaluteínicos desaparecen de forma espontánea incluso después de varios meses, con una media de 8 meses posevacuación o histerectomía, y raramente deben ser extirpados. La cirugía se reserva para los casos de rotura o torsión, situación muy poco frecuente. Si se detectara una lesión visible en alguna otra localización del tracto genital inferior, es muy importante recordar que no debería realizarse biopsia, debido al elevado riesgo de hemorragia.

### Tratamiento con quimioterapia

(Evidencia alta/Recomendación fuerte).

Se deberá iniciar un tratamiento con quimioterapia cuando (Tabla IX):

- Los valores de hCG se mantengan o eleven tras la evacuación.

- Exista evidencia histopatológica de NTG.
- Exista enfermedad metastásica.
- Los valores de hCG  $\geq$  20.000 UI/l (4 semanas después de la evacuación).
- Presencia de sangrado vaginal intenso o evidencia de sangrado intraperitoneal o gastrointestinal.

### BAJO RIESGO (FIGO/OMS PUNTUACIÓN 0-6)

#### Neoplasia trofoblástica gestacional en etapa I

Se recomienda monoquimioterapia con metotrexate y considerar como posible alternativa la actinomicina D (Evidencia alta/Recomendación fuerte).

La histerectomía puede ser considerada como alternativa a quimioterapia, en casos seleccionados, si:

- Enfermedad localizada en el útero y no deseo de preservación de fertilidad.
- Buena respuesta inicial al descenso de los niveles de hCG, pero seguida de estabilización o bien elevación progresiva o rápida de nueva aparición.
- Pobre respuesta al descenso de los niveles de hCG.

#### Neoplasia trofoblástica gestacional en etapa II-IV

Está indicada la quimioterapia. La presencia de enfermedad residual tras la quimioterapia no es predictiva de un mayor riesgo de recurrencia, por lo que

**Tabla IX.**  
Quimioterápicos y dosis usada en la enfermedad trofoblástica gestacional

Quimioterápico	Dosis	
Metotrexate-leucovorin	- Metotrexate: 50 mg (o 1 mg/kg, máximo 70 mg) vía IM, o IV, cada 48 h, 4 administraciones (días 1, 3, 5 y 7). - Leucovorin: 0,1 mg/kg vía IM o IV, un día después de la administración de metotrexate (días 2, 4, 6 y 8). - Los tratamientos se repiten después de una semana sin tratamiento, es decir, los días 1, 15, 29, etc.	
Actinomicina D	10-12 microgramos/kg/día IV, 5 días, repetido a intervalos de 7 días.	
EMA-CO Ciclos cada 2 semanas	<b>1ª Parte (EMA)</b>	
	<b>Día 1:</b> - Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV, en infusión de 30 m. - Metotrexate: 100 mg/m <sup>2</sup> IV bolus 200 mg/m <sup>2</sup> IV, en infusión de 12 h. - Actinomicina D 350 microgramos/m <sup>2</sup> IV en bolus.	<b>Día 2:</b> Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV, en infusión de 30 minutos. Actinomicina D 350 microgramos/m <sup>2</sup> IV en bolus. Ácido fólnico: 15 mg VO o IM cada 12 h, 4 dosis (comenzando 24 h después de la infusión bolus de metotrexate).
EP-EMA Se alterna EP y EMA cada 7 días	<b>2ª Parte (CO)</b>	
	<b>Día 8:</b> Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> IV. Vincristina 1,0 mg/m <sup>2</sup> IV bolus.	<b>EMA:</b> Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV, en infusión de 1 h. Metotrexate 300 mg/m <sup>2</sup> IV, en infusión de 12 h. Actinomicina D 300 microgramos/m <sup>2</sup> IV en bolus. Ácido fólnico: 15 mg VO o IM cada 12 h, 4 dosis (comenzando 24 h del inicio de metotrexate).
Pembrolizumab	Dosis 2 mg/kg IV cada 3 semanas	

IM: intramuscular; IV: intravenosa; VO: vía oral.

la resección quirúrgica de la misma no está indicada (32).

Se recomienda la monoquimioterapia con metotrexate o actinomicina D como alternativa (33,34) (**Evidencia alta/Recomendación fuerte**). En general, con un manejo adecuado, la mayoría de las NTG de bajo riesgo tienen una elevada supervivencia, independientemente de su respuesta inicial. Por esa razón y su perfil de toxicidad favorable, el régimen de primera línea preferido suele ser metotrexate con rescate de ácido folínico, por la disponibilidad y su perfil de toxicidad (no produce alopecia). La quimioterapia para la enfermedad de bajo riesgo debe continuarse durante 6 semanas después de la negativización de la hCG.

La resistencia primaria se define como un aumento o una meseta en dos valores de hCG consecutivos durante la quimioterapia de agente único y ocurre en 10 a 30% de los pacientes con NTG de bajo riesgo. Tras fallo a metotrexate, una segunda línea con actinomicina D puede ser efectiva (**Evidencia alta/Recomendación fuerte**) y, si esta fallara, los esquemas de poli-quimioterapia son de utilidad (35). Para las pacientes que no respondan a la quimioterapia de combinación, se pueden ofrecer regímenes alternativos o cirugía.

**Algoritmo 4. Esquema terapéutico en la NTG de bajo riesgo**

(Evidencia alta/Recomendación fuerte).

**ALTO RIESGO (FIGO/OMS PUNTUACIÓN 7-12)**

Estas mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar quimioresistencia, por lo que debe usarse una quimioterapia múltiple con EMA/CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D más ciclofosfamida y vincristina) (34,36-39) (**Evidencia moderada/Recomendación fuerte**).

El tratamiento debe seguirse hasta cumplir 6 semanas con valores negativos de hCG (8 semanas si se presentan características de mal pronóstico como metástasis hepáticas o cerebrales).

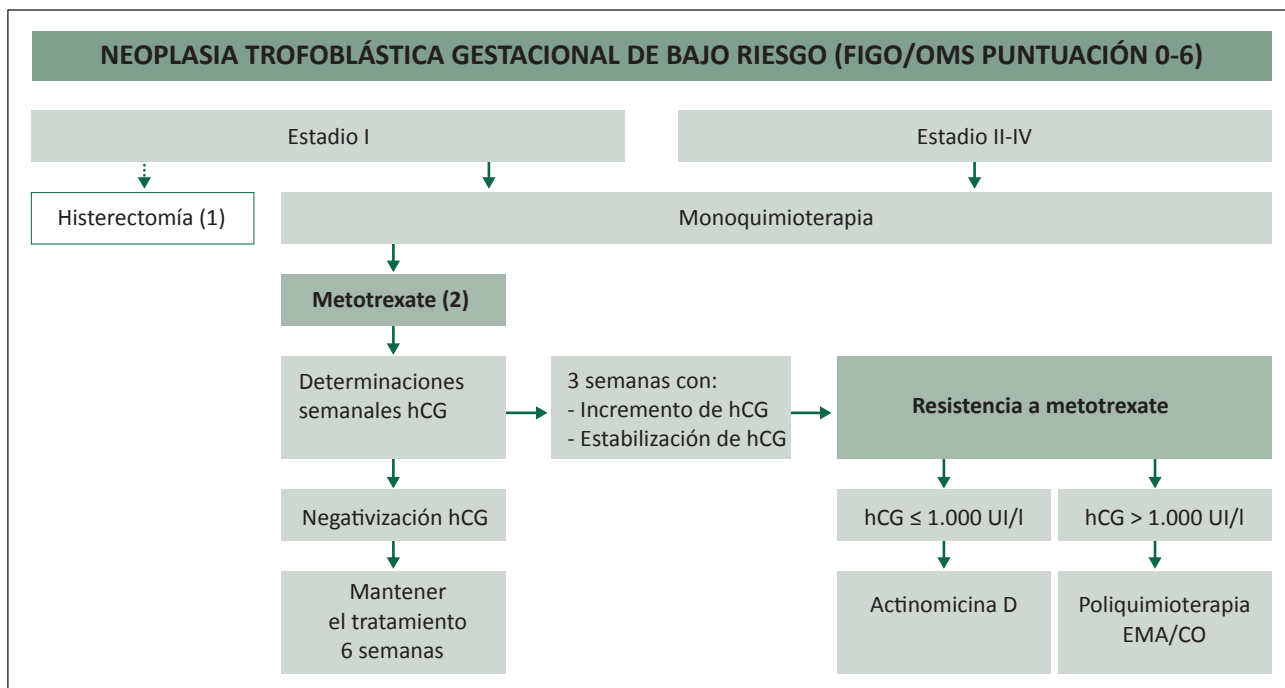
No es infrecuente que se requiera un tratamiento quirúrgico adicional locoregional o de metástasis. Además, la histerectomía podría ser considerada cuando el útero está extensamente invadido por el tumor, para prevenir hemorragias, perforación o infección. La embolización arterial selectiva podría ser una elección en casos seleccionados.

**Algoritmo 5. Esquema terapéutico en la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo**

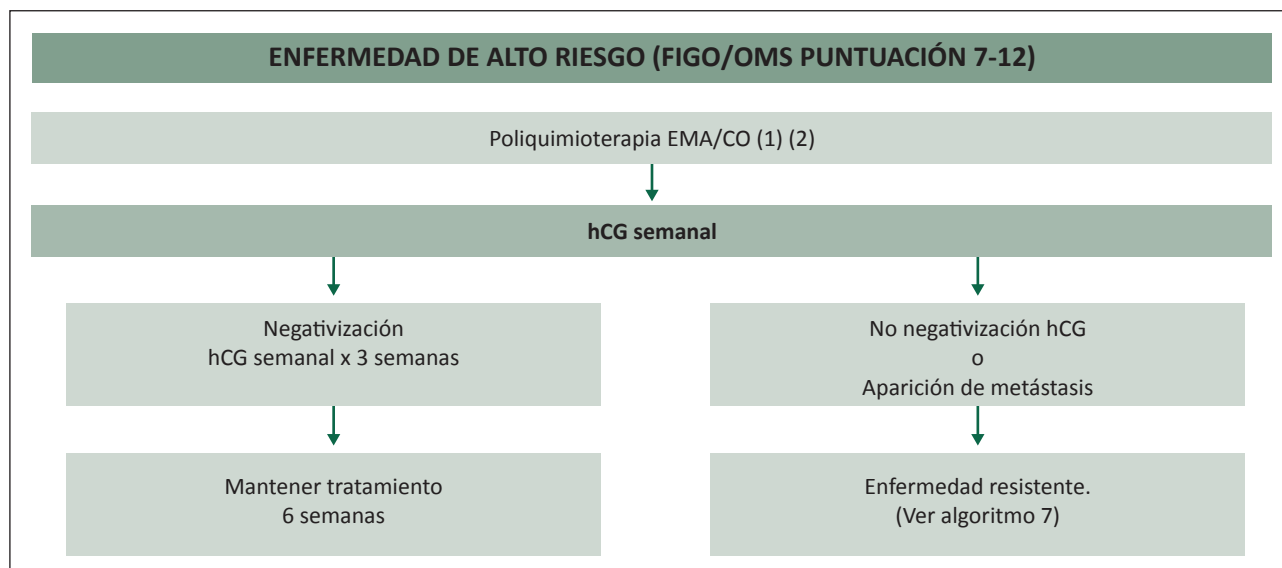
(Evidencia moderada/Recomendación fuerte).

**ULTRA ALTO RIESGO (FIGO/OMS PUNTUACIÓN 13 O MAYOR)**

Tener una puntuación  $\geq 13$  se asocia con una mala supervivencia, y ello está relacionado no solo con la qui-



**Algoritmo 4.** 1. Si existe enfermedad localizada en el útero y no existe deseo de preservación de fertilidad. 2. Como alternativa, considerar actinomicina D.



**Algoritmo 5.** 1. Es el más utilizado por su efectividad y porque su toxicidad es fácil de manejar, pero no se ha comparado frente a otras combinaciones. 2. En pacientes seleccionadas la dosis de etopósido puede reducirse tras la normalización de la hCG.

miorresistencia, sino también con complicaciones como metástasis hemorrágicas, infección, insuficiencia de órganos multisistémica o síndrome de lisis tumoral.

Se recomienda empezar el tratamiento con bajas dosis de quimioterapia con etoposido y cisplatino, repetidos semanalmente durante las primeras 1-3 semanas según respuesta (25,34,40). Una vez realizada esta inducción, se recomienda seguir con el esquema EP/EMA o EMA-CO (Evidencia moderada/Recomendación fuerte). En los casos de pacientes con enfermedad cerebral, el grupo de Charing Cross aboga por el no inicio de tratamiento con radioterapia (mujeres jóvenes, riesgo de toxicidad a largo plazo) y, en su lugar, realizar tratamiento sistémico (con supervivencias en torno al 86%) (41) incrementando la dosis de metotrexate a 1 g/m<sup>2</sup> en el esquema EMA-CO; en algunos casos (individualizar), considerar tratamiento con metotrexate intratecal (34,42).

En los casos de resistencia al tratamiento, o como alternativa al tratamiento con quimioterapia a altas dosis, valorar otras alternativas como la inmunoterapia con pembrolizumab (43-45) (Evidencia baja/Recomendación fuerte).

Un diagnóstico rápido, el tratamiento en centros especializados oncológicos y el inicio precoz de la quimioterapia han conducido a mejoras significativas en la supervivencia de las pacientes con enfermedad de ultra alto riesgo.

#### **Algoritmo 6. Esquema terapéutico en la neoplasia trofoblástica gestacional de ultra alto riesgo**

(Evidencia baja-moderada/Recomendación fuerte).

#### **Enfermedad resistente o recurrente**

#### **Algoritmo 7. Esquema de tratamiento y seguimiento en la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo resistente o recurrente**

(Evidencia baja/Recomendación fuerte).

Hasta el 20-25% de las mujeres con NTG de alto riesgo tiene persistencia de la enfermedad, progresión o recaída después de la quimioterapia primaria. Sin embargo, con las terapias de rescate actuales la curación es aún posible en más del 75% de los casos. La histerectomía secundaria y la resección de la metástasis podrían contemplarse en casos seleccionados de enfermedad resistente a la quimioterapia (46).

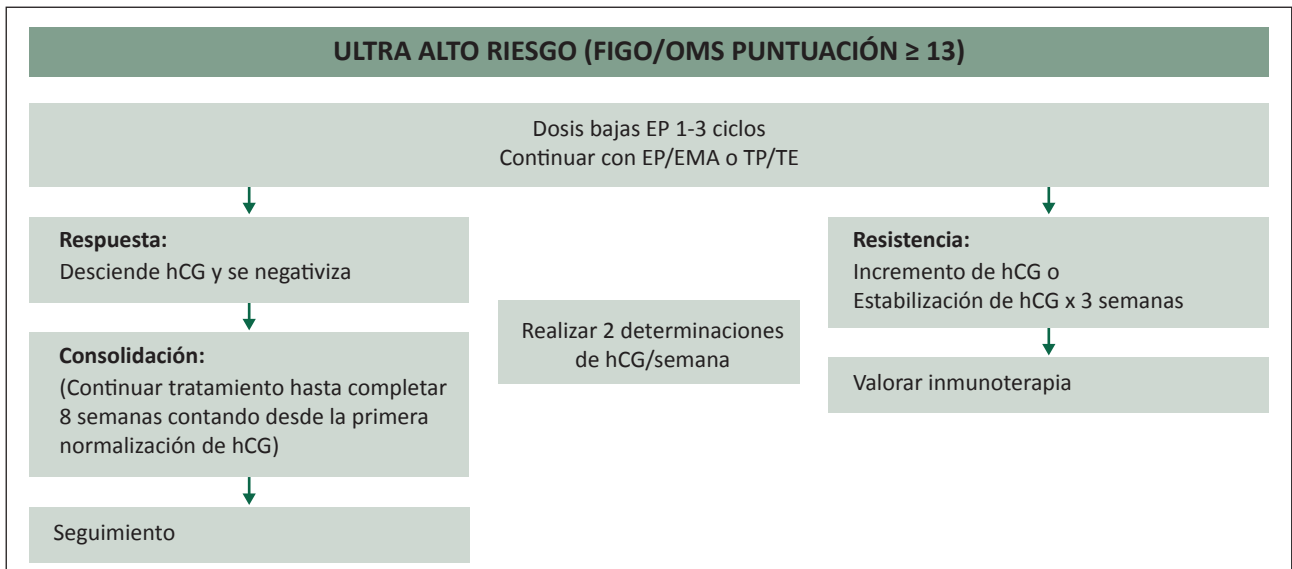
El tratamiento más utilizado es EP/EMA, con una tasa de respuesta de 75 a 80% (Evidencia baja/Recomendación fuerte). Algunas evidencias sugieren que TP/TE es tan efectivo y menos tóxico que el EP/EMA (47) (Evidencia baja/Recomendación débil). En casos resistentes valorar la inmunoterapia (42).

#### **Manejo de las metástasis**

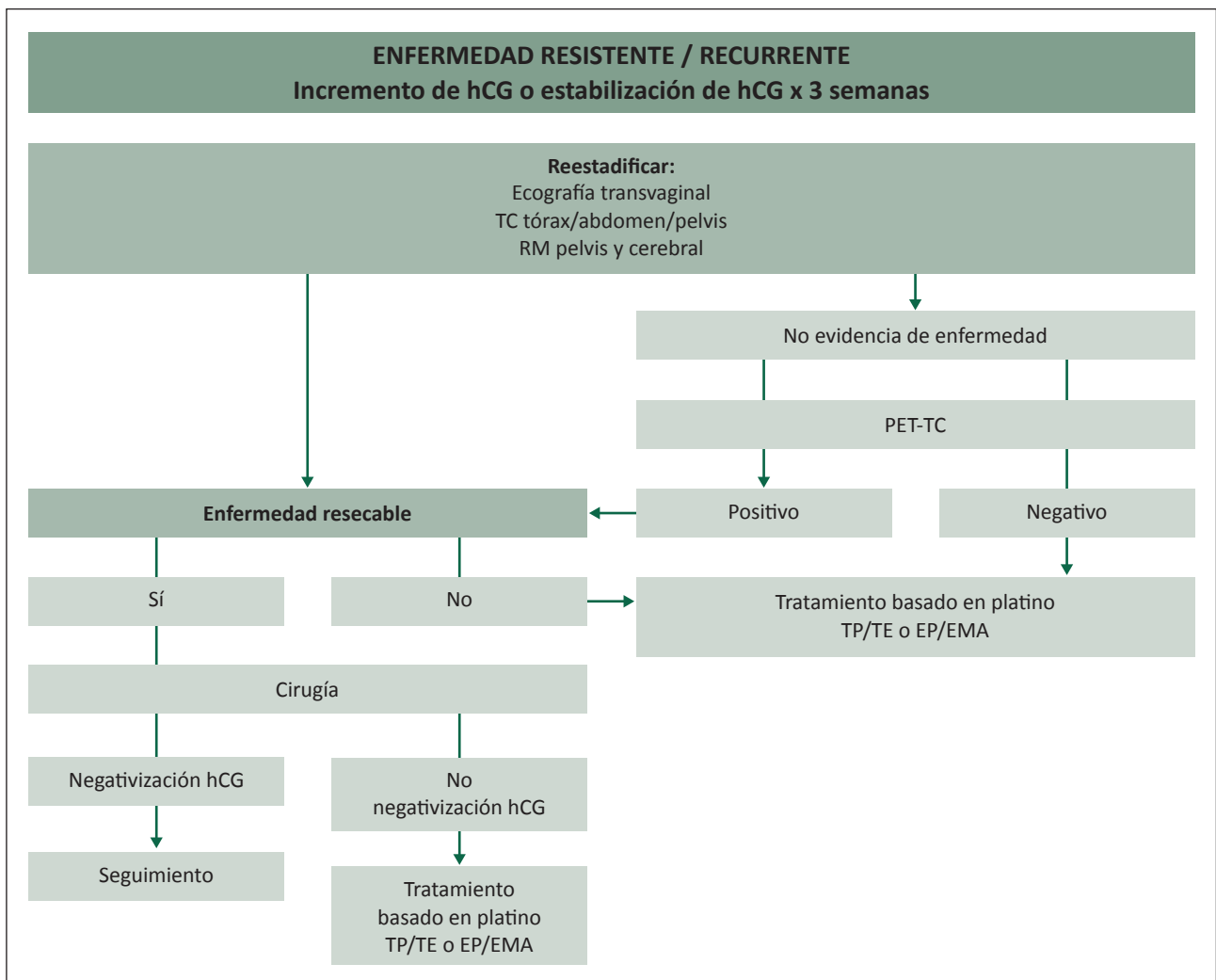
(Evidencia baja/Recomendación fuerte).

#### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

En pacientes con lesiones del sistema nervioso central el tratamiento con quimioterapia es el estándar. El tratamiento con radioterapia holocraneal es controvertido por



Algoritmo 6.



Algoritmo 7. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computerizada. PET: tomografía por emisión de positrones.

los potenciales efectos secundarios neurocognitivos. Sin embargo, puede considerarse tras el tratamiento quimioterápico para potenciar su efecto (48). La cirugía puede considerarse en caso de focos de resistencia a la quimioterapia si la lesión es accesible y única (49).

**PULMONARES**

Aunque la resección pulmonar puede ser útil, debe llevarse a cabo solo en casos seleccionados, ya que la mayoría de las lesiones pulmonares son tratadas con éxito mediante quimioterapia. La cirugía en el manejo del nódulo pulmonar solitario se plantea como adyuvante al tratamiento quimioterápico, particularmente si apareciese resistencia.

Se preconizan las siguientes recomendaciones para toracotomía:

- Paciente buena candidata a cirugía.
- Enfermedad primaria controlada.
- No evidencia de otras localizaciones metastásicas.
- Metástasis pulmonar limitada a un pulmón.
- Niveles de hCG < 1000 mUI/ml.

En situaciones de imágenes pulmonares persistentes con normalización de los niveles de hCG no está indicada la exéresis pulmonar. Sin embargo, la resección de un nódulo pulmonar también podría estar indicada para establecer el diagnóstico de ETG en los casos en los que la

confirmación histopatológica se requiera y sea necesaria. Por ejemplo, en mujeres con nódulo pulmonar solitario y niveles altos de hCG sin historia de embarazo reciente.

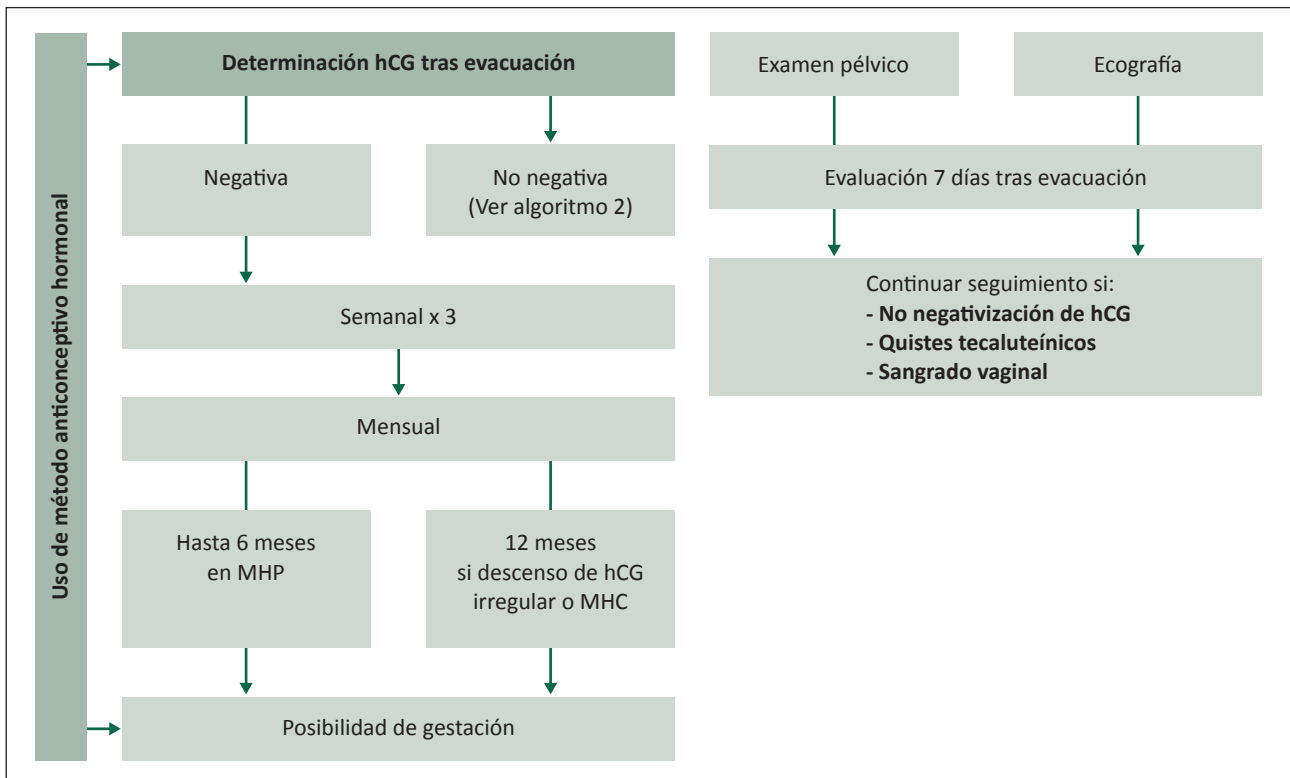
**HEPÁTICAS**

Aunque la afectación hepática es quizás la afectación metastásica de mayor relevancia, la mayoría responden al tratamiento con quimioterapia. La intervención quirúrgica de las lesiones hepáticas está limitada a pacientes con hemorragia aguda o con localizaciones metastásicas hepáticas periféricas en el contexto de resistencia a quimioterapia. También puede contemplarse como opción la embolización arterial en situaciones de hemorragia hepática aguda, aunque su uso en el manejo de la enfermedad hepática resistente a quimioterapia no está bien documentado.

**Seguimiento**

**Algoritmo 8. Seguimiento tras tratamiento de la mola hidatidiforme**

(Evidencia baja/Recomendación fuerte).



**Algoritmo 8.** MHP: mola hidatiforme parcial; MHC: mola hidatiforme completa.

**Algoritmo 9. Seguimiento de la neoplasia trofoblástica**

(Evidencia baja/Recomendación fuerte).

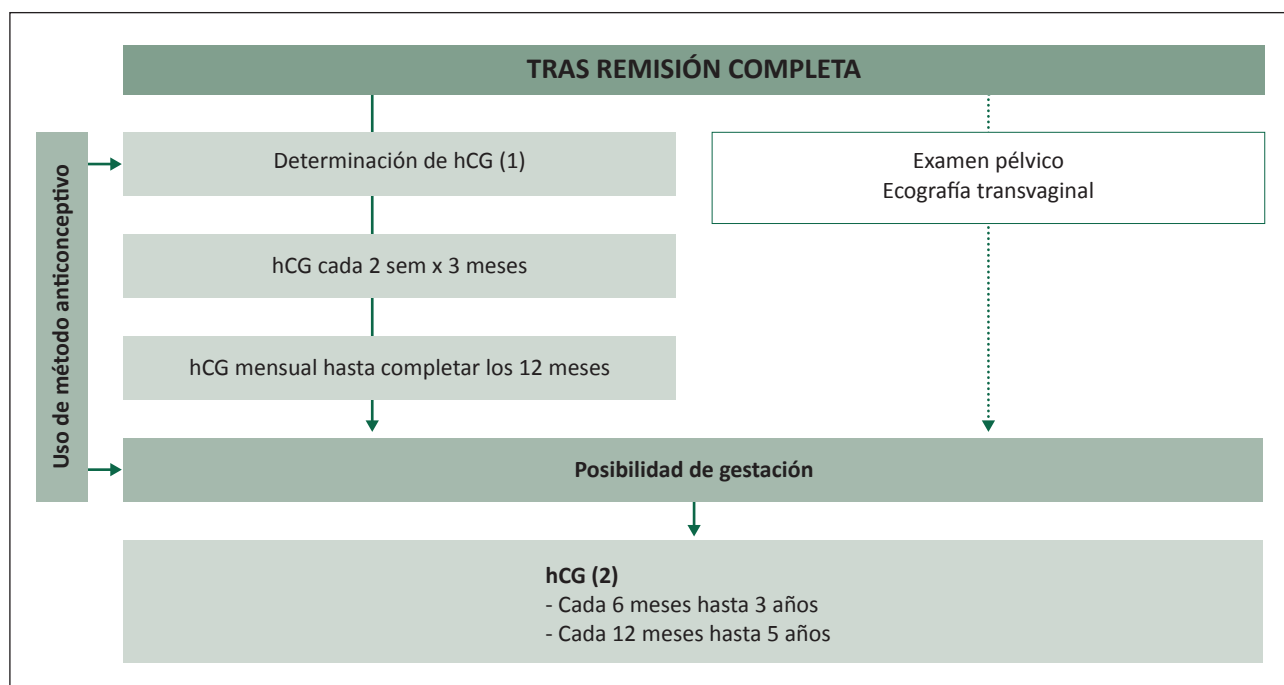
**Seguimiento tras mola hidatiforme**

El seguimiento de la paciente después de la evacuación de una MH es clave para diagnosticar a tiempo la posible NTG y poder iniciar tratamiento lo antes posible. El control se realiza determinando cuantitativamente los niveles de hCG sérica. Se deben vigilar los niveles de hCG sérica cada semana, hasta que se obtengan tres valores normales consecutivos, y después mensual o hasta que se cumplan criterios de NTG. Hay que indicar que el riesgo de NTG posmolar es muy bajo tras alcanzar esta normalización. En el caso de MHC por su mayor riesgo de desarrollar una NTG se debe hacer un seguimiento con niveles mensuales de HCG hasta 12 meses.

Cuando los valores de hCG se mantienen estables o se elevan de forma prolongada tras la evacuación de una mola, se plantea el diagnóstico de NTG (entre el 15-20% después de la evacuación de una MHC y solo en el 1-5% si se evacuó una MHP). Ante esta situación se debe realizar una exploración completa dirigida a identificar posibles metástasis y otros factores pronósticos con relevancia clínica, para priorizar e iniciar tratamiento lo antes posible. Es muy importante detectar la NTG en sus fases iniciales, ya que el retraso en el diagnóstico podría empeorar el pronóstico y reducir la respuesta al tratamiento.

Se deben establecer medidas anticonceptivas eficaces durante el seguimiento de los valores de hCG. Aunque los embarazos producidos poco después de una evacuación molar suelen evolucionar con normalidad, este tipo de embarazos dificulta la detección de una posible elevación de la hCG a causa de una NTG. Los anticonceptivos hormonales combinados (ACH) no incrementan la incidencia de NTG posmolar ni alteran el patrón de regresión de los valores de hCG. Se recomienda el uso de ACH como método anticonceptivo, ya que inhiben el pico de hormona luteinizante (LH) al impedir la ovulación (la LH comparte una subunidad alfa con la hCG, por lo que el pico de LH podría originar un valor falsamente positivo de hCG). Se ha demostrado que el uso de ACH no está asociado con el desarrollo de NTG posmolar o el retraso en la negativización de hCG, siendo recomendados para prevenir una nueva concepción después de una MH, independientemente del nivel de hCG (50) (Evidencia baja/Recomendación fuerte).

Una vez completado el seguimiento, y tras haber mantenido la remisión un mínimo de 6 meses, se puede recomendar, si la paciente lo desea, un nuevo embarazo. Las pacientes con antecedentes de gestación molar siguen teniendo un riesgo elevado de NTG en todos los embarazos posteriores. Por tanto, se recomienda la evaluación anatomopatológica de la placenta y los productos de la concepción de todos los embarazos posteriores. También se debe realizar una determinación sérica de hCG a las 6 semanas del parto o en su caso del aborto.



**Algoritmo 9.** 1. Lactógeno placentario en el TTLP. 2. Examen físico y ecografía transvaginal opcional.

### **Seguimiento durante y después del tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional**

Durante el tratamiento quimioterápico, se deben vigilar los valores cuantitativos de hCG sérica cada semana. Se habla de "Respuesta al tratamiento quimioterápico" si tenemos una reducción de la hCG > 10% durante 1 ciclo; de "Estabilización" ante una variación de la hCG de  $\pm$  10% durante 1 ciclo y de "Resistencia" cuando se eleva la hCG > 10% durante 1 ciclo o se estabiliza durante 2 ciclos de quimioterapia. Ante una resistencia, se debe reevaluar a la paciente en busca de nuevas metástasis y valorar la quimioterapia alternativa, así como la extirpación de los focos de enfermedad resistentes al tratamiento. Se considera que la paciente está en "Remisión" si tenemos tres valores semanales consecutivos de hCG normales, situación en la que se debe valorar quimioterapia de mantenimiento.

Para el seguimiento de la remisión se deben realizar valoraciones de hCG cada 2 semanas  $\times$  3 meses, y después cada mes hasta completar el año. A partir del segundo año, se recomienda realizar cuantificación de hCG, exploración física y ecografía vaginal, cada 6 meses durante 3 años y después anual hasta 5 años (**Evidencia baja/Recomendación fuerte**). La realización de un examen pélvico y una ecografía trasvaginal complementa el estudio, pero no hay evidencia de que mejore la tasa de detección de recurrencias.

### **Tumor trofoblástico de lecho placentario y tumor trofoblástico epitelioides**

(Evidencia baja/Recomendación débil).

El tratamiento primario en mujeres con TTLP o TTE es quirúrgico. La incidencia de metástasis en estos tumores se estima entre 5% y 15% para estadios clínicos I, especialmente si el tamaño tumoral es considerable y la invasión miometrial es profunda. Debido a que se han evidenciado metástasis de estos tumores en ganglios linfáticos, la histerectomía con muestreo de ganglios linfáticos pélvicos es de elección en estadio I (51).

La cirugía es electiva también en las masas residuales. El TTE es más agresivo en su comportamiento tumoral, pero el tratamiento es el mismo que en el TTLP. Los pacientes con enfermedad metastásica requieren poliquimioterapia. Se recomienda continuar con el tratamiento durante 8 semanas de niveles negativos de BHCG.

El TTLP es difícil de predecir en su comportamiento, aunque la supervivencia a largo plazo (10 años) mejora a menor estadio (90% en estadios I frente a un 49% en los estadios III y IV (52)). Un factor independiente predictor de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global es el tiempo desde el embarazo anterior, habiéndose establecido un punto de corte en los 48 meses.

Para enfermas con enfermedad avanzada, además de la cirugía, se debe usar poliquimioterapia tipo EMA/CO o EMA/EP. Puede usarse embrolizumab como alternativa en casos refractarios o ante una mala tolerancia a la poliquimioterapia (indicación no aprobada en España). Con estos regímenes puede conseguirse en una alta tasa de remisiones a largo plazo.

La experiencia clínica con el TTE es limitada, aunque se considera de manejo similar al TTLP. Muchos casos reportados no han sido seguidos a largo plazo, pero se considera que las metástasis pueden ocurrir en un 25% de las pacientes y el fallecimiento en el 13%. El TTE parece parcialmente sensible a la quimioterapia, ya que estas lesiones pueden recidivar o metastatizar a pesar de los tratamientos de quimioterapia, si bien regímenes de poliquimioterapia como EMA/CO han sido administrados con éxito a enfermas con TTE.

### **Enfermedad trofoblástica gestacional en embarazo gemelar con gemelo vivo**

La presencia de una MH asociada a una gestación múltiple en la que hay un feto vivo es una entidad rara, pero que, debido a las técnicas de reproducción humana, será un evento cada vez más observado. Se estima en global una incidencia de 1 por cada 100.000 embarazos (53). En estos embarazos, lo que se encuentra suele ser una MHC y un feto potencialmente viable que posee una placenta normal. Las MHP suelen asociarse a un feto triploide no viable con una placenta anormal (54). Los casos de MH en gestación gemelar se asocian a abortos espontáneos, muerte intrauterina del feto sano, preeclampsia e hipertiroidismo (55). La conducta habitual ha sido siempre interrumpir el embarazo lo antes posible, para evitar complicaciones y la evolución a NTG. Sin embargo, no se ha demostrado que interrumpir el embarazo mejore las tasas de evolución a NTG, ni tampoco que esta esté relacionada con la edad gestacional (56). En un reciente estudio de cohortes retrospectivas, de un total de 12.455 casos de ETG 72 (5,7 por 1.000) fueron en gestaciones gemelares. De estos, 3 (4%) tuvieron una MH previa, 41 (63%) tuvieron complicaciones en la gestación y 1 (1,4%) falleció. De las 60 gestantes que progresaron en sus embarazos, 35 tuvieron recién nacidos vivos viables (60%), de los que 25 fueron pretérminos.

En este grupo, la tasa general de NTG fue del 46%; los casos que progresaron a NTG presentaron niveles más altos de hCG y mayor frecuencia de interrupción del embarazo debido a complicaciones médicas, en comparación con aquellos con remisión espontánea (57).

Cuando se compararon las diferencias entre los casos de MHC simple con los de MH y gestación gemelar con feto vivo, se observó que los casos gemelares presentaron niveles 3 veces más elevados de hCG, 14% más de



hipertiroidismo, 31% más de preeclampsia, 28% más de progresión a NTG y 54% más de situaciones médicas severas. Ante estas condiciones, la presencia de una gestación gemelar con MH y feto vivo viable, la recomendación es valorar la finalización o continuación de la gestación siempre en consenso con la pareja, con asesoramiento y conocimiento de los frecuentes efectos adversos para la madre y la alta tasa de prematuridad fetal (**Evidencia baja/ Recomendación débil**). Si se decide seguir la gestación, esta será considerada de alto riesgo y su evolución estará determinada por las condiciones obstétricas. El seguimiento tras la finalización de la gestación dependerá del estudio histológico final y será igual al indicado en esta guía para los diferentes tipos de ETG.

### Centros de referencia para el diagnóstico y manejo de la enfermedad trofoblástica gestacional

La GM y la NTG son unas entidades poco frecuentes premalignas y malignas, respectivamente. Se requieren centros con experiencia en el tratamiento de estas entidades para el correcto diagnóstico ecográfico, analítico (hCG) y anatomopatológico, así como un correcto y rápido tratamiento quirúrgico o quimioterápico de las pacientes. Al ser una enfermedad poco frecuente, se recomienda aglutinar los casos en centros de referencia para asegurar ese correcto manejo.

Si las pacientes son correctamente tratadas, aún con enfermedad metastásica, las tasas de curación pueden alcanzar el 100%.

En España no disponemos de datos de incidencia, prevalencia ni evolución de las pacientes con ETG. Esto es debido a que no disponemos de registros nacionales de ETG. Ante esta carencia, se va a poner en marcha un registro nacional de ETG a finales de 2020 o principios de 2021, en el que recomendamos que todos los casos de ETG sean incluidos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Barber EL, Soper JT. Gestational trophoblastic disease. En: Disaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, Mc Meeking S, Mutch DG (eds). *Clinica Gynecological Oncology*. 9.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2018; p. 163-89.
- Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017;144:200-7.
- Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:541-56.
- Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr* 2016;10:226-35.
- Fallahi J, Razban V, Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Namavar-Jahromi B, Anvar Z, Fardaei M. A novel mutation in NLRP7 related to recurrent hydatidiform mole and reproductive failure. *Int J Fertil Steril* 2019;13(2):135-8.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumors of Female Genital Reproductive Organs*. 4.ª edición. Lyon: IARC; 2014.
- Ronnett BM. Hydatidiform moles: Ancillary techniques to refine diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1485-502.
- Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform moles: Genetic basis and precision diagnosis. *Annu Rev Pathol* 2017;12:449-85.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Supl):79-85.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:531-9.
- Hui P. Gestational trophoblastic tumors: A timely review of diagnostic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:65-74.
- Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017;144:208-14.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393-1403.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1393-1403.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:677-81.
- Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockey AA, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Berkowitz RS. Clinical presentation of complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease center in the United States over the past two decades. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:367-70.
- Sun SY, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46-9.
- Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: Multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;41:1-10.
- Lelic M, Fatusic Z, Iljazovic E, Ramic S, Markovic S, Alicelebic S. Challenges in the routine praxis diagnosis of hidatidiform mole: A tertiary health center experience. *Med Arch* 2017;71:256-60.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Supl. 2):79-85.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Supl 2):79-85.
- Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976;38:1373-85
- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al. Workshop report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:84-8.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:S123-6.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(supl. 6):vi39-50.
- Santaballa A, García Y, Herrero A, Láinez N, Fuentes J, De Juan A, et al. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology* 2018;20:38-46
- Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: A predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2012;106:1089-94.
- Ngan HYS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Supl.

- 2):79-85. [20 y 21]
29. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1639-45.
  30. Ezechki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J, Coleman RE. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:423-9.
  31. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:13.
  32. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* 2006;103:479-82.
  33. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85. doi: 10.1002/ijgo.12615. [repetida 20,21 y 28]
  34. Lok C, Van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020;130:228-40.
  35. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(suppl. 6):vi39-50
  36. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2636-43.
  37. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:550-7.
  38. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanaboni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988;31:439-44.
  39. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L, Dent J. Developments in chemotherapy for medium and high-risk patients with gestational trophoblastic tumours (1979-1984). *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:63-9.
  40. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: Good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:280-6.
  41. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJS. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:465-71.
  42. Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblastic neoplasia: An update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137:73-6.
  43. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017;390:2343-2345.
  44. Huang M, Pinto A, Castillo RP, Slomovitz BM. Complete serological response to pembrolizumab in a woman with chemoresistant metastatic chorioncarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3172-4.
  45. NHS England. Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. NHS England Reference: 170027P.
  46. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:533-42.
  47. Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008;19:15788
  48. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W Jr, Schink JC, Lurain JR. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: An update. *J Reprod Med* 2012;57:288-92.
  49. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51:773.
  50. Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: A historical database review. *BJOG* 2016;123:1330-5.
  51. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717-29.
  52. Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31:CD005196.
  53. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl MJ. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165-6.
  54. Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:772-6.
  55. Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM, Lenoir VT, Dupuis O, Hajri T, Raudrant D. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:84-7.
  56. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46-9.
  57. Lin LH, Maestá I, Braga A, et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in north and south america: A Retrospective multicenter cohort and literature. *Gynecol Oncol* 2017;145:88-95.



## Guía de Asistencia Práctica\*

### Incontinencia urinaria mixta: diagnóstico y tratamiento 2019

#### *Mixed urinary incontinence: diagnosis and treatment*

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Irene Díez Itza, Jordi Cassadó Garriga, Alicia Martín Martínez, Eloy Muñoz Galligo, Celia Bauset Castello y Elisa López-Herrero Pérez.

#### ABREVIATURAS

- ICS: International Continence Society (Sociedad Internacional de Continencia) IU: incontinencia de orina
- IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo IUM: incontinencia urinaria mixta
- IUU: incontinencia urinaria de urgencia POP: prolapso de los órganos pélvicos
- RMSP: rehabilitación de la musculatura del suelo pélvico SVH: síndrome de vejiga hiperactiva

#### DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society, ICS) define la incontinencia urinaria (IU) como las pérdidas involuntarias de orina. Dentro de este proceso patológico, que engloba distintas categorías según los síntomas de la paciente, encontramos la incontinencia urinaria mixta (IUM) que son las pérdidas urinarias asociadas a episodios de urgencia, así como a esfuerzos tales como la tos, estornudos o los ejercicios. El diagnóstico de la IUM comprende las actuaciones dirigidas a su identificación, y el tratamiento son los procedimientos encaminados a solucionar los escapes involuntarios de

orina asociados a los episodios de urgencia y/o relacionados con los esfuerzos.

#### DEFINICIÓN DE LA POBLACION DIANA

La población diana incluye a aquellas mujeres que refieren IU asociada tanto a episodios de urgencia como a los esfuerzos.

#### ACTIVIDAD A REALIZAR

En toda paciente que refiera IU es fundamental conseguir un diagnóstico preciso (ver Guía de Asistencia Práctica [GAP] Diagnóstico de la Incontinencia Urinaria). Como se expone en dicha guía, existen tres tipos principales de IU en la consulta ginecológica:

- Incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE): pérdida involuntaria de orina asociada al esfuerzo, actividad física, tos o estornudo.
- Incontinencia de urgencia (IUU): pérdida involuntaria de orina asociada con un fuerte deseo de orinar.
- Incontinencia urinaria mixta: pérdida involuntaria de orina asociada a urgencia y al esfuerzo.

\*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

Por tanto, en el caso que nos ocupa, tras una evaluación diagnóstica sistemática, catalogaremos como pacientes con IUM a aquellas mujeres con pérdidas de orina asociadas tanto a los esfuerzos como a los episodios de urgencia.

El tratamiento va dirigido al alivio de los síntomas (urgencia miccional y síntomas asociados a la misma: nocturia y aumento de la frecuencia miccional diurna), así como a lograr la desaparición, o disminución, de los escapes de orina en relación tanto con los esfuerzos como con los episodios de urgencia.

## DIAGNÓSTICO

Aunque para llegar al diagnóstico de IUM se ha de seguir la evaluación ya reseñada, a continuación se exponen algunos puntos más específicos de esta patología. Son fundamentales: la exploración física, para confirmar o descartar la presencia de prolapso de los órganos pélvicos (POP), que suele asociarse a la urgencia urinaria, y para confirmar objetivamente, en lo posible, las pérdidas urinarias asociadas a los esfuerzos; el análisis de orina, para descartar la existencia de infección; y, sobre todo, una correcta anamnesis con preguntas dirigidas (ver GAP Diagnóstico de la Incontinencia Urinaria), puesto que se ha observado que los cuestionarios sencillos, como el presentado, tienen una alta fiabilidad, en la mujer, para el diagnóstico de los distintos subtipos de IU. También es aconsejable la utilización de cuestionarios validados que valoren la afectación de la calidad de vida de la paciente (ver GAP Diagnóstico de la Incontinencia Urinaria). Algunos autores aseveran que cuando la paciente refiere pérdidas abundantes y/o muy frecuentes de orina es más probable que padezca una IUM que otro tipo de IU.

En el caso de la IUM, al presentar la paciente escapes de orina tanto asociados a la urgencia como a los esfuerzos, es importante intentar averiguar el predominio de uno u

otro tipo de IU, puesto que ello orientará el tratamiento inicial, como veremos más adelante. Es conocido que la proporción entre pérdidas asociadas con esfuerzos o asociadas con urgencia varía entre las pacientes. Se ha intentado en diversos trabajos proponer un sistema de puntuación basado en los síntomas o en la respuesta al tratamiento inicial, aunque todavía no se ha conseguido crear una clasificación que categorice a las pacientes en grupos bien definidos. Por ello, la mayor parte de los clínicos identifica el predominio de uno u otro tipo de IU en las pacientes con IUM basándose en la anamnesis (ver cuál es el tipo de IU con mayor número de escapes). También es importante averiguar la afectación de la calidad de vida que produce cada uno de los componentes; si bien un porcentaje importante de las pacientes no pueden señalar cuál es el síntoma más molesto. Además de la anamnesis, algún cuestionario específico, como el UDI-6 –Urogenital Distress Inventory– Short Form (Tabla I), puede ser de utilidad a la hora de dicha identificación. Este cuestionario, al preguntar por síntomas tanto de IUE como de IUU, puede mostrar el síntoma más molesto para la paciente si puntúa su afectación de forma distinta.

Independientemente de ello, es preciso señalar que la IUM es más molesta y tiene un mayor impacto sobre la calidad de vida de la paciente que los otros tipos de IU.

## TRATAMIENTO

El hecho de no haberse podido establecer todavía un sistema de clasificación fiable para las pacientes con IUM hace que no se puedan establecer algoritmos de tratamiento. Además, existen pocos estudios que publiquen resultados del tratamiento específicamente en pacientes con IUM. La mayoría de los trabajos sobre tratamiento de la IUM exponen análisis secundarios de pacientes con síntomas mixtos sometidas al tratamiento en cuestión. Por

**Tabla I.**  
Cuestionario UDI-6 –Urogenital Distress Inventory– Short Form (versión española)

Para cada pregunta señale el número que mejor describa cómo se sintió, ante cada uno de los síntomas, durante el mes pasado.				
¿Experimenta usted algunos de los siguientes problemas y, en caso afirmativo, cuánto le molesta?	Nada	Poco	Moderadamente	Mucho
1. Necesidad de orinar frecuentemente.	0	1	2	3
2. Pérdidas de orina unidas a una sensación de urgencia (necesidad urgente de ir al lavabo).	0	1	2	3
3. Pérdidas de orina cuando realiza una actividad física, estornuda o tose.	0	1	2	3
4. Pérdida de orina en pequeñas cantidades (es decir, gotas).	0	1	2	3
5. Dificultad para vaciar su vejiga.	0	1	2	3
6. Dolor o incomodidad en la parte inferior del abdomen o en la zona genital.	0	1	2	3

otro lado, en la IUM no existe una clara definición del éxito del tratamiento puesto que, aunque se mejore o desaparezca uno de los componentes (por ejemplo, la IUE tras la inserción de una banda suburetral), no está claro si la persistencia, mejoría parcial o, incluso, el empeoramiento de la otra IU (en este caso la IUU) ha de llevar a que la IUM se considere no curada en su conjunto. Por un lado, podría considerarse como un “éxito” la desaparición de la IUE pero, desde el punto de vista de la paciente, el tratamiento podría ser un “fracaso” si la IUU persiste o empeora. Aunque se ha observado que los síntomas de hiperactividad mejoran en un 30-85% de las pacientes tras la inserción de una banda suburetral, no es posible predecir con fiabilidad en qué pacientes se curará simultáneamente la IUU, persistirá o empeorará.

Por ello, el tratamiento de la IUM se dirige a la actuación sobre los componentes individuales de la misma: la IUE y la IUU, utilizando entonces las medidas terapéuticas descritas para ello: tratamiento conservador, farmacológico o quirúrgico.

### Elección del tratamiento inicial

La mayoría de los autores sugieren iniciar el tratamiento priorizando el síntoma más molesto para la paciente, sin excluir el tratamiento del otro componente si también afecta a la calidad de vida.

Ello significaría que en las pacientes con predominio de la urgencia nos dirigiríamos a su tratamiento en primer lugar, y lo mismo para las pacientes con predominio de la IUE. En ambos casos se debería comenzar por el primer escalón de tratamiento: el tratamiento conservador.

### Tratamiento conservador

El tratamiento conservador, como principio, debería ser la primera opción terapéutica en las pacientes con IU en general. Se compone de las modificaciones del estilo de vida, la reeducación vesical y el tratamiento rehabilitador de la musculatura del suelo pélvico. Se conoce que ciertas modificaciones del estilo de vida, tales como la reducción de peso, tienen efecto positivo tanto para la IUE como la IUU por lo que, en caso de sobrepeso, se debe recomendar la misma para las pacientes con IUM. También es recomendable el abandono del tabaco y la reducción de la ingesta excesiva de líquidos y bebidas excitantes, si bien existen pocos datos acerca de estas medidas en la IUM específicamente. Otra medida a llevar a cabo es la reeducación vesical pero, como en el caso anterior, su eficacia se extrapola del análisis de la evolución en las pacientes con IUU, no específicamente en las pacientes con IUM.

Respecto al tratamiento rehabilitador, los distintos estudios han mostrado que, en general, la rehabilitación de

la musculatura del suelo pélvico (RMSP) es superior a los otros tratamientos (como los conos vaginales) tanto para la IUE como para la IUU e IUM. También se ha observado, especialmente en pacientes con IUU/IUM, cómo es beneficiosa la adición de RMSP a la reeducación vesical. De nuevo, encontramos pocos estudios del papel de la RMSP en pacientes con IUM. Una revisión Cochrane concluyó que la RMSP mejora más los síntomas de IUE que de IUU en las pacientes con IUM.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la IU en nuestro país se dirige exclusivamente al alivio o curación de los síntomas del síndrome de vejiga hiperactiva (SVH), no existiendo fármacos aprobados para el tratamiento de la IUE. El tratamiento farmacológico del componente de urgencia de la IUM se lleva a cabo con los mismos fármacos (un anticolinérgico o un betaadrenérgico), existiendo también la posibilidad de tratamiento combinado con ambos fármacos, y a la misma dosis y con las mismas recomendaciones respecto a la evaluación y seguimiento que en el SVH/IUU (ver GAP Tratamiento de la Incontinencia Urinaria de Urgencia y del Síndrome de Vejiga Hiperactiva).

Los distintos estudios han mostrado una eficacia muy similar de estos fármacos en el tratamiento de la IUM que en el de la IUU aislada; incluso en algún trabajo se ha observado la curación o mejora también de la IUE con su utilización, en un porcentaje variable de pacientes. Ello ha llevado a estudiar si existían diferencias anatómicas o de otra estirpe entre las pacientes que resolvían por completo su IU con la medicación y las que no, sin que se hayan obtenido resultados concluyentes. En cualquier caso, se sabe que la existencia de IUE no afecta a la eficacia del tratamiento farmacológico de la urgencia/IUU por lo que estos fármacos se pueden utilizar con seguridad en las pacientes con IUM.

Otro tratamiento farmacológico a valorar es el de la atrofia vaginal, con estrógenos tópicos por vía vaginal. Este abordaje ha mostrado su eficacia en la mejora de los síntomas de urgencia, frecuencia y nocturia, si bien no ha sido estudiado, específicamente, en las pacientes con IUM.

### Tratamiento quirúrgico

Escogeríamos el tratamiento quirúrgico en aquellas pacientes con predominio del componente de esfuerzo y fracaso, o no posibilidad, de realización del tratamiento conservador. O bien en pacientes aun con predominio del componente de urgencia si el componente de esfuerzo afecta significativamente su calidad de vida y el tratamiento conservador ha fracasado. Si bien existen diversas téc-

nicas quirúrgicas para la corrección de la IUE con probada eficacia (cabestrillos tradicionales, colposuspensión), claramente las bandas libres de tensión son la técnica más utilizada y la más evaluada en el momento actual. Ya hemos mencionado cómo, en el caso de una banda suburetral, no es posible predecir en qué pacientes mejorará la IUU y cómo ese hecho puede suponer un “fracaso” para la paciente. Por ello, en la mayoría de los estudios, las tasas de curación de la cirugía son inferiores para la IUM que para la IUE aislada.

Además, también hay diferencias en los resultados del tratamiento quirúrgico según el síntoma predominante. Así, las tasas de curación oscilan entre el 52% cuando el síntoma predominante es la urgencia, el 60% cuando no hay un síntoma predominante, y el 80% cuando es síntoma predominante es la IUE. Es decir, las mujeres con predominancia de la IUE tienen un mejor pronóstico del tratamiento quirúrgico de la IUM, lo que es de utilidad a la hora de informar a las pacientes.

No se conoce el momento idóneo para proceder a un tratamiento quirúrgico en las pacientes en las que predomina la urgencia. Algunos autores defienden que sea tras el tratamiento farmacológico del componente de urgencia, para valorar si desaparecen los síntomas con el mismo, y que ello tendría un efecto pronóstico para su persistencia tras la cirugía. Además, es posible que tras un tratamiento conservador y/o farmacológico exitoso del componente de urgencia la paciente note una mejora suficiente en su calidad de vida que no haga necesaria la cirugía. Si el síntoma de esfuerzo es el predominante, se podría proceder directamente a la cirugía, informando a la paciente de la posibilidad de no curación, e incluso empeoramiento de los síntomas de hiperactividad tras la misma.

Respecto a otras modalidades terapéuticas, no se sabe si pueden tener un efecto pronóstico favorable sobre la cirugía. En la actualidad se investiga si la adición de fisioterapia del suelo pélvico a la cirugía (mediante la inserción de una banda suburetral) es beneficiosa para el alivio de los síntomas en pacientes con IUM.

## RESUMEN Y RECOMENDACIONES

La IUM es la entidad clínica que presentan las mujeres que manifiestan pérdidas de orina asociadas tanto a esfuerzos como a episodios de urgencia. Para su diagnóstico es esencial la anamnesis y exploración física y, deseable, la valoración de la calidad de vida de la paciente mediante cuestionarios.

En la evaluación diagnóstica es muy importante identificar el componente de la IUM que predomina y que más afecta la calidad de vida de la mujer, dado que, por norma general, se ha de priorizar el tratamiento del componente dominante. Pese a todo, un porcentaje importante de las

mujeres no es capaz de identificar un claro predominio. En dicha investigación se pueden utilizar cuestionarios tales como el UDI-6.

A la hora de escoger un tratamiento se debe comenzar por medidas conservadoras tales como la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso, que actúa positivamente sobre ambos componentes de la IUM. Se aconseja la reeducación vesical para el tratamiento del componente de urgencia, asociada o no a la RMSp, que también es útil para el tratamiento del componente de esfuerzo.

En caso de proceder al tratamiento farmacológico del componente de urgencia se ha visto que la eficacia del mismo es similar a la de las pacientes con IUU exclusivamente. La elección del fármaco y el seguimiento del tratamiento son iguales que en el SVH/IUU. Es recomendable, en ausencia de contraindicaciones, tratar la atrofia vaginal mediante estrógenos vaginales en pacientes con atrofia y síntomas de urgencia.

Respecto al tratamiento quirúrgico, suele reservarse para pacientes con claro predominio del componente de esfuerzo y/o con fracaso del tratamiento rehabilitador, o en pacientes, aun con predominio del componente de urgencia que ven alterada su calidad de vida por la IUE. Es fundamental informar de que el tratamiento quirúrgico se dirige, exclusivamente, a la curación o mejoría del componente de esfuerzo, pudiendo persistir o incluso empeorar el componente de urgencia tras la cirugía. Asimismo, se debe informar que en la IUM, especialmente en el caso del predominio de los síntomas de urgencia, los resultados de la cirugía son por lo general peores que en la IUE aislada.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Torpe KE, Straus SE. What type of urinary incontinence does this woman have? *JAMA* 2008;299(12):1446-56.
- Lewis JB, Ng AV, O'Connor RC, Guralnick ML. Are there differences between women with urge predominant and stress predominant mixed urinary incontinence? *Neurourol Urodyn* 2007;26(2):204-7.
- Brubaker L, Lukacz ES, Burgio K, et al. Mixed incontinence: Comparing definitions in non-surgical patients. *Neurourol Urodyn* 2011;30(1):47-51.
- Minassian VA, Devore E, Hagan K, Grodstein F. Severity of urinary incontinence and effect on quality of life in women by incontinence type. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1083-90.
- Frick AC, Huang AJ, Van den Eeden SK, et al. Mixed urinary incontinence: Greater impact on quality of life. *J Urol* 2009;182(2):596-600.
- Karram MM, Bhatia NN. Management of coexistent stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989;73(1):4-7.
- Bouallalene-Jaramillo K, Bagur-Calafat MC, Girabent-Farrés M. Validación de la versión española de los cuestionarios Urogenital Distress Inventory Short Form e Incontinence Impact Questionnaire Short Form para mujeres con edades entre 18 y 65 años. *Actas Urol Esp* 2015;39:511-7.
- Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD005654.
- Duckett J, Basu M. The effect of solifenacin on urethral sphincter morphology. *Int Urogynecol J* 2011;22(8):971-4.

10. Khullar V, Hill S, Laval KU, Schiotz HA, Jonas U, Versi E. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: A randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004;64(2):269-74.
11. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, et al. Local oestrogen for pelvic floor disorders: A systematic review. *PLoS ONE* 2015;10:e0136265-e0136265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136265>.
12. Gleason JL, Parden AM, Jauk V, Ballard A, Sung V, Richter HE. Outcomes of midurethral sling procedures in women with mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2015;26(5):715-20.
13. Kulseng-Hanssen S, Husby H, Schiotz HA. Follow-up of TVT operations in 1,113 women with mixed urinary incontinence at 7 and 38 months. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc* 2008;19(3):391-6.
14. Harvey MA, Johnston SL. A randomized, single blind, prospective trial comparing pelvic floor physiotherapy with biofeedback versus weighted vaginal cones in the treatment of female genuine stress urinary incontinence: A pilot study. *Int J Urogyn J* 2006;17(Suppl 2):S235-S6.
15. Sung VW, Borello-France D, Gena Dunivan G, Gantz M, Emily S. Lukacz ES, et al., and the Pelvic Floor Disorders Network. Methods for a multicenter randomized trial for mixed urinary incontinence: Rationale and patient-centeredness of the ESTEEM trial. *Int Urogynecol J* 2016;27(10):1479-90.



## Guía de Asistencia Práctica\*

### Sistemática de la neurosonografía fetal

#### *Systematics of fetal neurosonography*

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Bienvenido Puerto Navarro, Javier Arenas Ramírez, Pilar Martínez Ten, Guillermo Azumendi Pérez.

Revisión: Junta SESEGO. Eugenia Antolín Alvarado, Javier Arenas Ramírez, Nerea Maiz Elizaran, José Manuel Puente Águeda, José Antonio Sainz Bueno, Belén Santacruz Martín.

#### INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos del sistema nervioso central (SNC), ya sean de origen malformativo, por fallo en su desarrollo o adquiridos, por el efecto de procesos infecciosos o hipóxico-isquémicos u otras incidencias que pueden tener lugar en la etapa intrauterina, representan uno de los grupos más importantes de las malformaciones congénitas. Son la segunda causa de discapacidad en la infancia. Más del 95% se presentan en población sin riesgo conocido y en un elevado número de casos no se dispone de medidas para mejorar el resultado. En tanto que los datos de diferentes registros coinciden en que la prevalencia de los defectos del tubo neural es de alrededor de 0,5-2:1000 embarazos, con variaciones geográficas de entre 0,2 a 10 por 1000 y en que los abiertos son los más frecuentes, presentes en el 85% de casos, la prevalencia de las malformaciones intracraneales es desconocida, dado que un grupo importante no se manifestarán hasta la edad escolar o más adelante. Con todo, a partir de estudios de seguimiento a largo plazo, se estima que la incidencia no debe ser inferior al 1 por 100 recién nacidos, siendo el grupo de anomalías severas más frecuentes junto a las cardiopatías y las anomalías genitourinarias y representando el 15% de las anomalías congénitas.

Un número importante son malformaciones mayores, incompatibles con la vida o causa de lesiones severas y permanentes que no solamente determinan la supervivencia sino también la apariencia física, el grado de discapacidad e integración en la sociedad, por lo que su impacto no es únicamente personal, sino que interfiere de forma significativa en el entorno familiar y social.

#### DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Si bien el objetivo es la detección prenatal, si es posible en fases precoces, con objeto de transmitir a los padres la información más completa sobre la alteración y el pronóstico en que basar la toma de decisiones sobre la evolución de la gestación, el diagnóstico prenatal está dificultado por varios factores:

- El desarrollo del SNC tiene una serie de peculiaridades que no se presentan en el resto de los órganos. Es progresivo durante toda la gestación y continúa después del nacimiento. Las alteraciones se pueden iniciar a cualquier edad gestacional por el efecto de diferentes situaciones que interfieren en la formación de nuevas estructuras y destruyen estructuras ya normalmente formadas (1). Por esta razón las lesiones

\*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.



son inespecíficas y evolutivas, no dependen de la causa sino de la edad gestacional, la duración de la agresión, la interferencia en el desarrollo, el proceso patológico y la capacidad de reparación neuronal.

- En la mayor parte de los casos se desconocen los mecanismos etiopatogénicos. Se reconoce que en su origen multifactorial interaccionan factores individuales, genéticos y ambientales, así como complicaciones de la gestación por patología fetal en gestación única o múltiple, patología placentaria o materna, infecciones, tóxicos y otros factores, en ocasiones muy difíciles de identificar.
- Las dificultades que limitan la evaluación e interpretación de las imágenes ecográficas de las estructuras intracraneales son la presencia de variantes de la normalidad, artefactos, anomalías sutiles e inicialmente menos evidentes e imágenes “anormales” de carácter transitorio que más adelante evolucionan o desaparecen y que pueden ser debidas al corte realizado, a la inaccesibilidad y a la escasa o diferente expresividad ecográfica de algunas estructuras hasta determinada edad gestacional.

La tasa de detección antes de la semana 22 es muy elevada para las anomalías más severas, como la secuencia acrania-exencefalia-anencefalia, la iniencefalia o la holoprosencefalia alobar, pero es limitada y muy difícil de establecer para las anomalías menos evidentes y las de carácter evolutivo que tienen su origen en algún problema que aparece durante la gestación. En estos casos la evaluación de la efectividad del diagnóstico prenatal está relacionada con el tiempo de seguimiento posnatal, ya que algunas anomalías no se van a manifestar hasta más allá de los 2 o incluso de los 7 años de edad, por la aparición de cierto grado de limitación motora, sensorial o intelectual.

Los recursos disponibles para ampliar la información tras la sospecha de determinada anomalía son limitados. La ecografía fetal detallada, la ecocardiografía y los estudios genéticos, metabólicos y serológicos, forman parte de la sistemática de estudio. En algunos casos la resonancia magnética (RM) es la técnica complementaria imprescindible que puede advertir de la asociación con otras alteraciones encefálicas. También la ecografía 3D puede ampliar la orientación de estos defectos. En otras ocasiones es difícil excluir la presencia de anomalías asociadas y concluir si se trata de una anomalía aislada o si forma parte de un síndrome polimalformativo, dato de gran importancia para establecer el pronóstico.

Con frecuencia el pronóstico es severo, con cierto grado de incertidumbre relacionado con secuelas neurológicas importantes dentro del espectro de parálisis cerebral y/o de discapacidad intelectual. Los registros actuales, que analizan las causas de interrupción legal de la gestación, muestran que las anomalías del SNC son la causa de más del 40% de las interrupciones tardías, pasadas las 24 semanas de gestación.

La conclusión práctica es destacar la dificultad para establecer grupos de riesgo y aceptar que la estrategia más acertada para detectarlas es la de considerar a todos los fetos como de alto riesgo. Ante la imposibilidad de disponer de los recursos necesarios para realizar una ecografía detallada del cerebro a todas las gestantes, se ha propuesto establecer 2 niveles de atención diferenciados por el contenido y complejidad de la exploración y por la experiencia del especialista.

En 2007 la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) publicó la guía clínica que representa la referencia para la elaboración de protocolos y guías clínicas dirigidas a la exploración básica y detallada del SNC fetal (2).

## **OBJETIVOS DE LA ECOGRAFÍA BÁSICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DE LA NEUROSONOGRAFÍA**

### **Ecografía básica del sistema nervioso central**

Se efectúa a todas las gestantes, en todas las ecografías realizadas a cualquier edad gestacional, especialmente en las ecografías de cribado en I, II y III trimestre. Su objetivo es confirmar la normalidad al descartar la presencia de imágenes patológicas o sospechosas de serlo, así como de variantes de la normalidad, de ciertos hallazgos transitorios o de alteraciones en la biometría de las estructuras estudiadas. Se basa en el análisis del barrido y de los cortes axiales realizados por vía transabdominal. Correctamente efectuada su valor predictivo negativo es muy elevado.

### **Neurosonografía detallada**

Se realiza en casos seleccionados por riesgo de anomalía a partir de un listado de indicaciones (Anexo 1), o por haber detectado o sospechado una anomalía del SNC en la ecografía básica. Junto al análisis más detallado del barrido y de los cortes axiales, se realiza un estudio morfológico y biométrico completo de todas las estructuras encefálicas y de los diferentes cortes coronales y sagitales obtenidos preferentemente por acceso transvaginal si la estática fetal es favorable.

Orientada al diagnóstico y caracterización de las anomalías, es realizada por especialistas con capacidad de proporcionar la atención más integral en el estudio del SNC fetal. Sirve para considerar la realización de otras pruebas complementarias, facilitar la información a los padres sobre la estimación del pronóstico a corto y largo plazo, plantear las diferentes opciones y proporcionar asesoramiento genético para futuros embarazos. Idealmente,

estos especialistas estarán integrados en un equipo multidisciplinario formado por genetistas, neurólogos pediátricos, neonatólogos, patólogos y especialistas en diferentes aspectos de la Medicina Fetal.

En este sentido es importante destacar que el manejo clínico (Anexo 2) incluye establecer el contenido e intervalo de los controles sucesivos para detectar la aparición de signos que puedan modificar el pronóstico inicial y planificar el control posnatal y evolutivo a cargo del neurólogo pediátrico. Es preceptivo tener en cuenta que el diagnóstico definitivo siempre es posnatal, con frecuencia basado en la evolución o en el estudio necrópsico. La participación del genetista clínico es imprescindible para emitir el riesgo de recurrencia y proporcionar el asesoramiento a los padres.

## **CONTENIDO DE LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA**

### **Ecografía básica. Ecografía intracraneal**

La exploración básica está descrita y actualizada en la GAP Guía Sistemática de la Exploración Ecográfica del Segundo Trimestre, por lo que al coincidir su contenido la transcribimos en este apartado (3).

#### **Cráneo**

- 1. Morfología. Tiene forma ovalada, discretamente aplanada en la parte posterior. Las alteraciones de su morfología pueden asociarse con diversas patologías: la forma de “limón” (por la depresión de los huesos frontales) es un marcador de defecto abierto del tubo neural y la de “fresa” es frecuente en la trisomía 18. Una dolicocefalia o braquicefalia llamativas pueden formar parte de cuadros sindrómicos o de craneosinostosis (utilizar el índice cefálico [IC] si hay desviaciones francas de la normalidad).
- 2. Integridad. Su contorno está interrumpido de forma simétrica por las suturas frontoparietal y parietooccipital. Descartar la presencia de defectos óseos, así como la herniación de las meninges y/o tejido cerebral (meningo-encefalocele, de localización principalmente occipital y frontal).
- 3. Densidad ósea/mineralización. El cráneo aparece como una línea continua hiperecogénica (solo interrumpida por las suturas craneales) que no se deforma al hacer presión con el transductor sobre el abdomen materno. La pérdida de esta hiperecogenicidad, su deformación con la compresión o la visualización demasiado detallada del cerebro fetal puede hacernos sospechar condiciones de mala mineralización.

- 4. Tamaño. En todos los casos se deben realizar las biometrías establecidas: diámetro biparietal (DBP) y perímetro cefálico (PC). El IC se reserva para casos seleccionados por la apreciación subjetiva. El IC es el cociente o ratio DBP/diámetro occipito-frontal (es habitual su obtención automática al hacer el DBP y el PC) y los límites normales están entre 75-85%. Cifras inferiores a 75 advierten de dolicocefalia y superiores a 85 de braquicefalia.

#### **Cerebro**

A pesar de que está consensuado que el objetivo de la ecografía básica es confirmar la normalidad de todas las estructuras intracraneales, las guías de las sociedades científicas más reconocidas, ISUOG, ACOG, AIUM, etc. (4-7), todavía mantienen establecerla exclusivamente a partir del barrido y planos axiales, asumiendo que la evaluación del hemisferio proximal y de la línea media es limitada y que únicamente con estos planos no es posible confirmar absolutamente la normalidad de todas las estructuras.

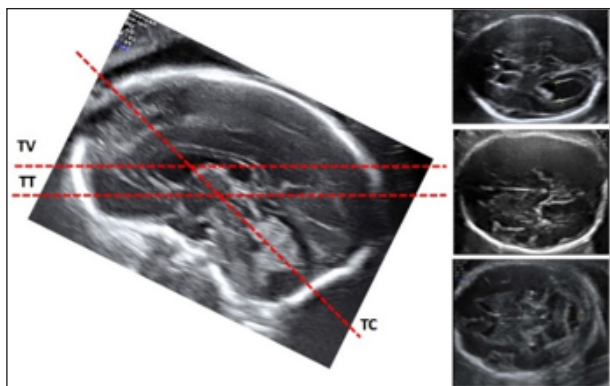
Aunque siguen sin formar parte del estudio rutinario, no debemos olvidar que la evaluación de los planos sagitales y coronales nos aportará una información más completa. En caso de que se detectaran o sospecharan anomalías, sería preceptiva la realización de una neurosonografía multiplanar detallada por personal especializado.

**Barrido axial.** El barrido lento permitirá la exploración encefálica completa y posterior análisis detallado de los 3 planos axiales básicos: transventricular, transtalámico y transcerebelar. Los dos primeros son paralelos entre sí en sentido cráneo-caudal, precisándose cierta angulación posterior del transductor para obtener el tercer plano (Fig. 1).

Mediante el barrido se confirma la simetría de la morfología y tamaño de los hemisferios separados por la cisura interhemisférica, así como la normal disposición de las estructuras del complejo anterior (astas anteriores de los ventrículos laterales, cavum septi pellucidi (CSP), surco calloso y espacio correspondiente a la rodilla del cuerpo calloso) y tálamos no fusionados (Fig. 2c). También se valorarán las estructuras del complejo posterior: esplenio del cuerpo calloso, surco calloso y rombo formado por la cisura parieto-occipital con los plexos coroideos y en el tercio posterior: hemisferios cerebelosos, vermis y cisterna magna. Prestar atención al sistema ventricular (ventrículos laterales, III y IV), plexos coroideos, contorno y área periventricular y también a la ecogenicidad del parénquima cerebral, donde no deben apreciarse áreas quísticas ni ecogénicas (8).

El espacio subaracnoideo facilita la evaluación de la integridad del contorno de los hemisferios y el grado de desarrollo cortical (9), observando la presencia y morfología de

la cisura de Silvio y de la cisura parieto-occipital. A partir de la semana 18, la cisura de Silvio es identificada como una muesca ondulada a nivel medio de la cara convexa del hemisferio distal al transductor que, progresivamente, se va haciendo más profunda y adoptando forma trapezoidal de ángulos obtusos a las 21-22 semanas. La cisura parieto-occipital aparece a la semana 20, a nivel del tercio posterior de la cisura interhemisférica, como una pequeña muesca triangular que progresivamente también se va haciendo más aparente y profunda.



**Figura 1:** Cortes básicos de la ecografía intracraneal. Las líneas de puntos muestran la situación de los planos transventricular (TV), transtalámico (TT) y transcerebelar (TC) y las estructuras de la línea media por las que discurren. Se observa el paralelismo entre los planos TV y TT y el trayecto oblicuo del TC.

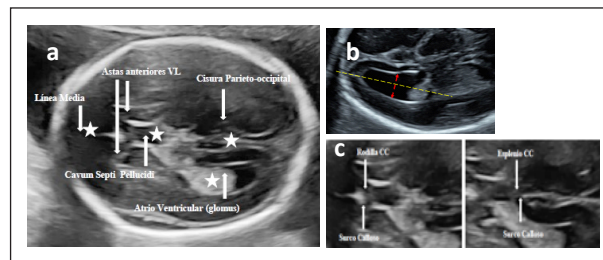
Es importante tener en cuenta que tanto su aparición como las características morfológicas del desarrollo cortical guardan una precisa relación con la edad gestacional. El retraso del desarrollo cortical, aislado o asociado a crecimiento intrauterino retardado (CIR) y/o malformaciones de otros sistemas, orienta a que han tenido lugar trastornos de la proliferación o migración neuronal de origen genético o a complicaciones tempranas de la gestación (infecciones y situaciones de riesgo hipóxico-isquémico entre otras).

**Planos axiales.** La reverberación de los ultrasonidos limita la clara exploración del hemisferio proximal, que puede resolverse, en parte, mediante la insonación axial oblicua (8,10). La obtención de los planos coronales, a pesar de que no están incluidos en la mayoría de las guías clínicas, es una opción que facilita la evaluación de los dos hemisferios. Debemos recordar que cada uno de estos cortes tiene definidos los puntos de referencia que confirman la insonación en el plano correcto y los criterios para realizar las biometrías recomendadas (2,3).

**1. Plano transventricular.** Marcadores de plano: línea media-CSP-ventrículos laterales (astas anteriores y posteriores)-cisura parieto-occipital (Fig. 2a).

Dado que la ventriculomegalia (uni o bilateral) es un marcador de múltiples anomalías del desarrollo cerebral y la indicación más frecuente de neurosonografía detallada

(Anexo 1), en este plano se medirá sistemáticamente el atrio de los ventrículos laterales. La medición se realiza colocando los calípers de dentro a dentro en una línea perpendicular al eje de la cavidad ventricular. En algunas de las guías vigentes (2,11) se ha venido recomendando tomar como referencia para trazar esta línea el punto donde descansa el glomus del plexo coroideo (engrosamiento del plexo coroideo que aparece más brillante y ecogénico). Sin embargo, actualmente, el criterio mayoritariamente aceptado, y que por ser más reproducible deberá ser el método de elección, es el de tomar como referencia el pico de la cisura parieto-occipital (12,13) (Fig 2b). La medida del atrio ventricular es estable a lo largo de la gestación y se encuentra entre los 6-8 mm de media, considerándose normal por debajo de 10 mm. Aunque deberían medirse los dos atrios, en muchas ocasiones solo el hemisferio alejado del transductor es claramente identificado. El proximal, como ya se comentó, se oscurece, por lo que, en la exploración básica, se acepta descartar la dilatación del ventrículo proximal por la estimación subjetiva en un plano oblicuo.



**Figura 2:** Corte transventricular. Es importante seguir las referencias anatómicas descritas, línea media-CSP-ventrículos laterales (astas anteriores y posteriores) y cisura parieto-occipital para considerar que el corte es correcto, con especial atención a la disposición de las estructuras de la línea media. \*Estructuras importantes a valorar. **Figura 2b.** Detalle de la metodología de medición de los atrios de los ventrículos laterales. Se aprecia la colocación de los calípers de dentro a dentro en el atrio ventricular en una línea perpendicular al eje del ventrículo al nivel de la cisura parietooccipital. **Figura 2c.** Detalle del complejo anterior (surco calloso y espacio correspondiente a la rodilla del cuerpo calloso) y del complejo posterior (localización del surco calloso y espacio correspondiente al esplenio del cuerpo calloso). VL: ventrículos laterales, CC: cuerpo calloso.

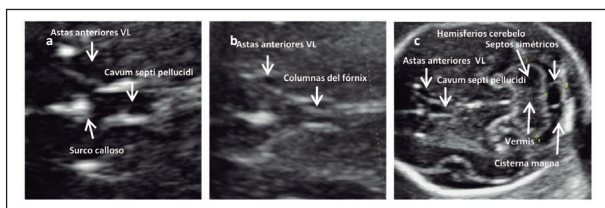
El CSP, de un diámetro lateral de entre 3-7 mm, considerándose 10 mm como el límite superior admisible de su anchura, es visualizado a partir de la semana 16 y siempre entre la 18-37. Aparece enmarcado entre dos líneas paralelas que separan las astas anteriores de los ventrículos laterales y se continúa en sentido posterior con el cavum vergae (un CSP de morfología triangular no tiene significado patológico y se considera como una variante de la normalidad).

En la insonación en un plano ligeramente inferior, el CSP puede confundirse con las columnas del fórnix, identificadas por la presencia de una tercera línea en el centro

(Fig. 3a, 3b) siendo este uno de los errores que puede dar lugar a la falta de detección de la ausencia del CSP o de agenesia de cuerpo calloso. La morfología en gota de agua de los ventrículos laterales, dilatados a nivel de las astas posteriores y la forma puntiaguda y disposición separada de las astas anteriores, junto a la ausencia del CSP son signos indirectos de agenesia del cuerpo calloso.

**2. Plano transtalámico** (paralelo e inferior al transventricular). Marcadores del plano: astas frontales de los ventrículos laterales-CSP-tálamos-giro hipocampal (Fig. 4a).

El cerebelo no debe ser visualizado en este plano. Los tálamos se localizan a ambos lados de la línea media, simétricos y no fusionados. El III ventrículo, delimitado por los tálamos, se identifica como dos líneas paralelas en la línea media. Este es el plano de medida para el DBP, el PC y el IC. Criterio prenatal de microcefalia: PC inferior a 3 DE (desviaciones estándar). Criterio de macrocefalia: PC superior a 2 DE.



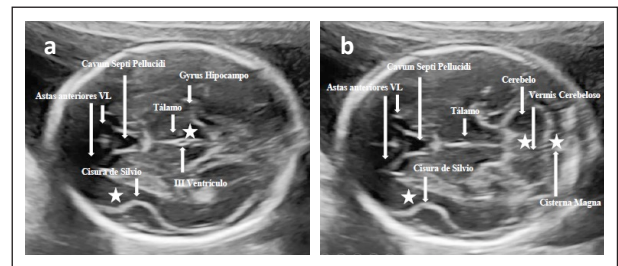
**Figura 3:** Por su proximidad, en los planos axiales puede confundirse el CSP con las columnas del fórnix. **3a.** El CSP está ligeramente por encima y está formado por 2 pequeñas líneas paralelas a nivel del tercio anterior del eco medio. **3b.** Las columnas del fórnix, en un plano más inferior, están formadas por 3 pequeñas líneas. **3c.** Detalle de los septos de disposición simétrica en la cisterna magna que corresponden a repliegues de la aracnoides o vestigios del fondo de saco de Blake. VL: ventrículos laterales.

**3. Plano transcerebelar** (con angulación inferior del transductor hacia fosa posterior). Marcadores de plano: cisura interhemisférica-astas anteriores de los ventrículos laterales- CSP-tálamos-cerebelo-cisterna magna-hueso occipital (Fig. 4b).

El cerebelo está formado por los dos hemisferios redondeados, de morfología, dimensiones y disposición simétrica, separados por el vermis, de localización central entre ambos, ligeramente más pequeño y ecogénico. En este plano se mide el diámetro transverso del cerebelo, que en milímetros coincide con la edad gestacional en semanas hasta la 22ª-24ª semana. Hay que tener en cuenta que el desarrollo del vermis no se completa hasta la 20ª-22ª semana, por lo que en exploraciones precoces y/o al ejercer una basculación excesiva de la sonda puede dar la sensación de comunicación entre IV ventrículo y cisterna magna a través de un defecto del vermis, que en la mayoría de los casos no tiene significado patológico.

Con frecuencia, en la cisterna magna se aprecian septos de disposición simétrica que corresponden a repliegues

de la aracnoides o vestigios del fondo de saco de Blake (Fig. 3c). La medida de la cisterna magna se realiza en sentido anteroposterior desde el borde posterior del vermis hasta el borde interno del hueso occipital, simulando la continuación del eco medio y considerando valores normales entre 2-10 mm durante toda la gestación. Por encima de los 10 mm debe plantearse diagnóstico diferencial entre las diferentes patologías de fosa posterior grande (malformación de Dandy Walker, persistencia fondo saco de Blake, megacisterna magna, quiste aracnoideo o hipoplasia de vermis cerebeloso). La obliteración de la cisterna magna inferior a 2 mm junto a la morfología del cerebelo con concavidad anterior (signo de la banana) expresa la malformación de Arnold Chiari II y es uno de los marcadores craneales más sensibles y específicos de defecto abierto del tubo neural.



**Figura 4a:** Corte transtalámico. Se aprecian las referencias anatómicas: astas anteriores de los ventrículos, tálamos, pedúnculos cerebrales, atrio, astas posteriores, giro del hipocampo y cisura de Silvio. Medición del DBP y PC. **4b.** Corte transcerebelar. Se aprecian las principales referencias anatómicas: CSP, cisura interhemisférica, cisura de Silvio, cerebelo y cisterna magna. \*Estructuras importantes a valorar. VL: ventrículos laterales.

A modo de “listado” rápido, estos tres planos deben permitir estudiar adecuadamente la normalidad de las siguientes estructuras:

- 1. Línea media completa. Hemisferios cerebrales separados por la cisura interhemisférica.
- 2. Sistema ventricular. Astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales. Plexos coroideos, III y IV ventrículo. Espacio subaracnoideo.
- 3. CSP.
- 4. Tálamos.
- 5. Cerebelo. Hemisferios y vermis.
- 6. Cisterna magna. Habitualmente econegativa y separada.
- 7. Biometrías: DBP, PC, atrios (medir el del hemisferio distal y valorar el del proximal), diámetro transverso del cerebelo, diámetro antero-posterior de la cisterna magna.
- 8. Cisuras de Silvio y parieto-occipital (Fig. 2, 4 y 5).

## Ecografía de la columna vertebral

La exploración debe realizarse en los 3 planos, sagital, coronal y axial a lo largo de toda la columna vertebral (14,15). Se trata de un proceso dinámico, tal como exploramos el cerebro, que se inicia con un barrido lento en cada uno de los tres planos para confirmar la normal curvatura, simetría, tamaño y morfología de las vértebras, mostrando especial atención en la región lumbo-sacra y en la integridad de la piel que la recubre.

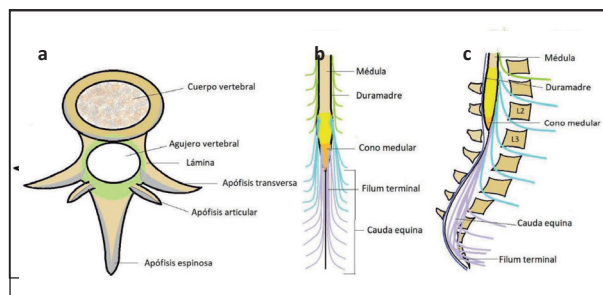
La elevada sensibilidad y especificidad del cribado de los defectos del tubo neural (DTN) a partir de los signos craneales (signo del limón) e intracraneales (signo de la banana y otros signos supratentoriales) (16) probablemente haya contribuido a que se esté realizando una exploración menos exhaustiva de la columna vertebral, pero conviene no olvidar que el examen del raquis además puede identificar otras patologías como teratomas, hemivértebras, anomalías sacras, etc. (17). Considerar también que el 10-15% de todos los DTN son cerrados y, aunque la mayoría suelen ser asintomáticos, hasta en un 10% pueden ocasionar secuelas, por lo que la exploración no debe limitarse a la detección de los DTN abiertos. Los DTN cerrados están cubiertos por la piel, no suelen presentar signos intracraneales y a menudo se asocian con lipomas cutáneos o espinales. Como luego veremos, la evaluación de la posición del cono medular (CM) puede ser fundamental para su diagnóstico. También pueden asociarse con anomalías del sacro, ano-rectales, genito-urinarias, síndromes, etc. (17,18).

A modo de breve recordatorio, decir que la columna vertebral está formada por 33-35 vértebras (7 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 3-5 coxígeas) con diferente morfología según el nivel, pero con una arquitectura similar. La anatomía ecográfica de cada vértebra en los diferentes planos de insonación, está representada por sus tres núcleos de osificación: uno ventral, que representa el cuerpo vertebral y dos laterales correspondientes a los núcleos de las apófisis transversas-apófisis articulares y láminas (proceso lateral).

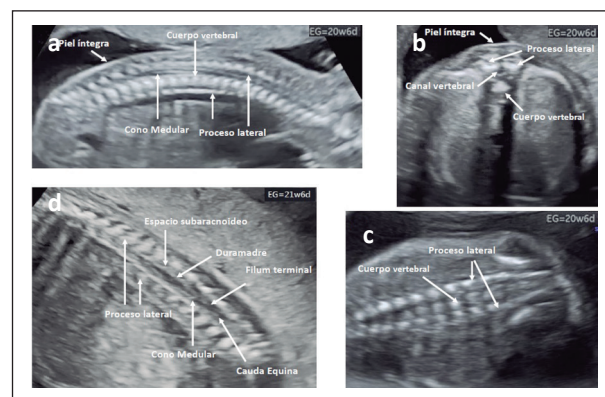
La médula espinal, envuelta por las meninges que la separan de las paredes óseas, se estrecha a nivel de la región lumbo-sacra terminando en un extremo cónico de vértice inferior denominado CM, el cual se continúa con un segmento rudimentario filiforme, llamado filum terminal, que desciende hasta el coxis, donde se inserta. Las dos raíces de los nervios espinales (motoras y sensitivas) convergen hacia el agujero intervertebral correspondiente siguiendo un trayecto horizontal, que irá verticalizándose en sentido descendente hasta el nivel del filum terminal formando la cauda equina (Fig. 6).

**Plano sagital.** El óptimo será longitudinal medio y postero-anterior. Se debe evitar ejercer presión excesiva con el transductor que pudiera reducir la cantidad de líquido amniótico entre la espalda del feto y la placenta o la pared

uterina y enmascarar un defecto quístico. La integridad de la piel es uno de los signos más evidentes de normalidad. Las vértebras forman dos líneas paralelas (o tres líneas, según el plano de insonación) que convergen a nivel caudal en una discreta curvatura que corresponde al sacro, estando la línea más anterior formada por los cuerpos vertebrales y la más posterior por los procesos laterales (Fig. 7a). La pérdida del paralelismo, la presencia de angulaciones o malposiciones de la columna como cifosis o escoliosis son signos de anomalía vertebral.



**Figura 6:** 6a. Esquema de una vértebra para mostrar los núcleos de osificación del cuerpo vertebral y de los procesos laterales. 6b y 6c. Esquema de la porción distal de la médula espinal y localización del cono medular.

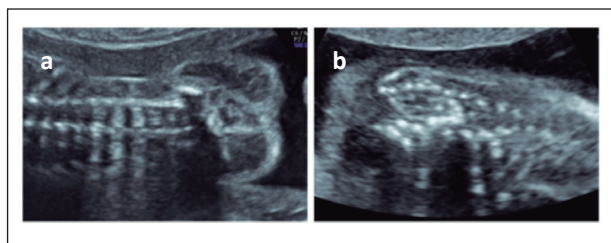


**Figura 6:** Evaluación de la columna vertebral. 7a. Plano sagital medio. 7b. Plano axial a nivel torácico. La fusión de los arcos vertebrales hace que cada segmento tenga una morfología diferente. 7c. Plano coronal de la columna vertebral formada por 3 líneas paralelas que convergen a nivel del sacro. La línea central corresponde a los cuerpos vertebrales y las 2 líneas externas a los procesos laterales. 7d. Detalle de la región lumbo-sacra.

**CONO MEDULAR** (Fig. 7d): solo en el plano sagital es posible una correcta identificación de la morfología y localización del CM en el interior del canal vertebral. Ampliando la imagen a nivel lumbo-sacro, el CM es anecoico y adopta una morfología triangular, en punta, enmarcado por dos líneas ecogénicas que lo circundan. El llamado “síndrome de la médula espinal anclada” hace referencia a la fijación de esta en el canal vertebral por múltiples causas: adherencias, lipomas, procesos inflamatorios, quistes,

etc. En todos los defectos del tubo neural abiertos y en la mayoría de los cerrados, la médula está “anclada”, de ahí la importancia de precisar la localización del CM, pues su ubicación a un nivel inferior a lo esperado para la edad gestacional debe interpretarse como un signo de sospecha de DTN. A medida que el feto va creciendo, el CM se desplaza cranealmente desde la región sacra. Entre la 13-18 semanas se localiza a nivel de L4 y entre la 19-24 semanas en L2-L3, permaneciendo a este nivel el resto de la gestación. Se requiere cierta experiencia para definir su localización exacta y no existe consenso sobre el método óptimo a utilizar, que va desde el contaje directo de las vértebras o toma de referencias anatómicas (polo renal superior localizado a la altura de la vértebra torácica 11ª, última costilla alineada con la 12ª vértebra torácica, etc.) hasta parámetros más objetivos, como medir la distancia desde el CM hasta el sacro etc. (19-23). Su evaluación no forma parte de la ecografía básica del SNC, estando reservada para el ámbito de la neurosonografía.

**Plano coronal** (Fig. 7c). Este plano, insistiendo en obtener un corte simétrico, permite ver los 3 puntos de osificación vertebrales alineados y formando una triple línea. Estas 3 líneas paralelas convergen a nivel del sacro. La línea central corresponde a los centros de osificación de los cuerpos vertebrales y las dos líneas externas a los procesos laterales. Es importante desplazar ligeramente el transductor a fin de evitar la sombra que puede proyectar el hueso ilíaco y enmascarar un defecto a nivel sacro (Fig. 8a). La disociación en “huso” de los procesos laterales que expresa la dilatación y ocupación del canal vertebral o la pérdida de alguna de las 3 líneas son signos de defecto abierto o cerrado de tubo neural y en caso de espina bífida abierta es frecuente que, en este corte, desplazando ligeramente del transductor hacia atrás, se pueda individualizar el mielomeningocele (Fig. 8b). Considerar que la pérdida de la normal alineación de las 3 líneas puede ser la expresión de una o varias hemivértebras.



**Figura 8:** 8a. Artefacto que simula DTN sacro. 8b. DTN.

**Plano axial.** (Fig. 7b). Un barrido a lo largo de toda la columna permite confirmar la normalidad del cuerpo vertebral y la identificación del canal vertebral en el centro. La fusión de los arcos vertebrales hace que cada segmento tenga una morfología diferente: de cuadrada a nivel

cervical pasa a ser como un triángulo isósceles a nivel tóraco-lumbar y equilátero a nivel sacro. La espina bífida abierta se identifica por la forma en U o V que adoptan las vértebras afectas por la falta de fusión de los arcos vertebrales y en caso de defecto quístico por el quiste posterior. Además, este plano permite apreciar la cobertura cutánea a lo largo de toda la columna vertebral.

En la mayoría de las ocasiones bastará con un abordaje abdominal, pero en ciertas circunstancias (presentación podálica, obesidad, etc.) en que la exploración no resulte lo suficientemente concluyente, deberemos recurrir a la vía vaginal.

### Neurosonografía

La sistemática de la neurosonografía detallada está orientada al análisis morfológico y biométrico más completo de todas las estructuras encefálicas accesibles y reconocibles a partir de los planos axial, coronal y sagital, si es posible por acceso transabdominal y transvaginal. El objetivo es que la colocación del transductor facilite el acceso a las ventanas acústicas que suponen las fontanelas y suturas y que los planos obtenidos tengan la calidad y resolución diagnóstica similares a la ecografía transfontanelar realizada en los recién nacidos.

En todos los casos en que el feto esté en presentación cefálica, el acceso transvaginal proporciona ventajas frente al acceso transabdominal y para la mayoría de grupos es considerada la vía de elección. Como norma, debido a la proximidad de la cabeza fetal y a la mayor frecuencia de la sonda, las imágenes obtenidas tienen una calidad muy superior a las conseguidas por vía transabdominal. Esta excelente calidad nos permite estudiar las estructuras con mayor detalle y conseguir una visualización simétrica y comparativa de ambos hemisferios.

En la mayoría de las exploraciones un especialista “experto” consigue acceder a planos sagitales óptimos tanto por abordaje transabdominal como transvaginal, pero si no fuera posible (por posición fetal, mala transmisión, presencia de miomas, etc.) puede ser útil recurrir a los planos sagitales reconstruidos gracias a la tecnología 3D, obtenidos a través de un plano de inicio axial o coronal.

En todos los planos se deben evaluar los mismos parámetros: morfología e integridad de los huesos de cráneo y de las suturas, simetría de los hemisferios, CSP, morfología de los ventrículos laterales, astas anteriores de los ventrículos laterales, contenido intraventricular, contorno ventricular y área periventricular, III y IV ventrículos, acueducto de Silvio, fosa posterior, hemisferios del cerebelo y vermis, parénquima cerebral, detalles del desarrollo cortical, surcos y cisuras, espacio interhemisférico y espacio subaracnoideo.

### **Barrido y cortes axiales**

La sistemática es similar a la descrita para la ecografía básica. Se inicia por el barrido axial y evaluación de los cortes transventricular, transtalámico y transcerebelar (**Vídeo 1**) atendiendo a los mismos parámetros más el análisis del desarrollo cortical detallado que será descrito en el siguiente apartado.

Como ya se ha comentado, la diferencia en la velocidad de propagación de los ultrasonidos a través de estructuras con impedancia acústica diferente da lugar a ciertos artefactos (reverberación) que, especialmente en los planos axiales, pueden limitar la óptima evaluación del hemisferio proximal al transductor. Para acceder al hemisferio proximal es útil realizar una insonación axial oblicua (8) (**Vídeo 2**) y completar los hallazgos en los planos coronales. En ocasiones se puede tratar de desplazar la cabeza del feto ejerciendo presión suave con la mano o esperar a que el feto modifique su posición mediante el cambio de postura de la madre. La realización de estas maniobras es importante dado que en todos los casos se debe comprobar la morfología y el tamaño de los atrios y de las astas anteriores de los dos ventrículos laterales, el contenido intraventricular, el análisis detallado del parénquima y de las cisuras de los dos hemisferios y no asumir la simetría sin confirmarla. En caso de que no sea posible realizar la medición correcta del atrio proximal en el plano axial se debe realizar en el plano coronal transtalámico.

Con frecuencia se aprecian signos indirectos de anomalías que deberán ser confirmados en los planos coronales y sagitales, especialmente ante anomalías de la línea media, de la fosa posterior y del cerebelo, pues imágenes sutiles de sospecha de anomalía que no son confirmadas en todos los cortes pueden ser debidas a artefactos sin ningún significado patológico.

En el **corte transventricular** se debe medir el atrio de ambos ventrículos. Si el ventrículo proximal no fuese adecuadamente visible en el corte axial habrá que medirlo en el plano coronal transtalámico, como acabamos de comentar.

En el **transtalámico** se mide el III ventrículo. El III ventrículo se visualiza en el 99% de los fetos entre las 20 y las 41 semanas, como una sola línea ecogénica hasta las 24 semanas y, desde entonces hasta el final de la gestación, como dos líneas paralelas y ecogénicas que delimitan un espacio anecoico. El p97 del III ventrículo es de 3,7 mm (24).

En el **corte transcerebelar**, además de medir el diámetro transversal del cerebelo y anteroposterior de la cisterna magna, podemos calcular el área y la circunferencia de los hemisferios cerebelosos (25). Haratz (26) propone calcular el Índice del IV ventrículo, que corresponde al cociente entre el diámetro latero/lateral y anteroposterior del IV ventrículo. El cálculo se realiza en un plano axial, ligeramente inferior al transcerebelar estándar. El IV

ventrículo en este plano siempre es más ancho que largo en fetos sanos y por tanto la relación entre el diámetro latero/lateral y el anteroposterior es  $> 1$ . En caso de anomalía del vermis la relación es  $< 1$  y  $< 2$  DE.

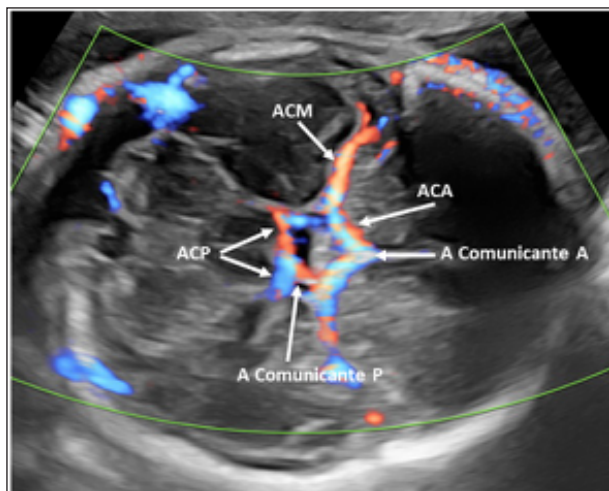
El CSP es la estructura de referencia que confirma la correcta insonación en los 3 planos. Su visualización normal y la integridad de sus paredes expresan el desarrollo normal del prosencéfalo. La ausencia de CSP debe ser considerada más como un potente marcador de agenesia de cuerpo caloso y de muchas otras anomalías del SNC que como una malformación per se. Antes de considerarla un hallazgo aislado, deberemos excluir todas las posibles anomalías del SNC con las que suele asociarse (27,28). Aún en los casos en los que sea un hallazgo aparentemente aislado, nunca podremos, prenatalmente, excluir la posibilidad de una displasia septo-óptica (DSO) posnatal. En ausencia del CSP puede ser útil la valoración ecográfica del quiasma óptico, puesto que si bien la comprobación ecográfica de un quiasma y nervios ópticos aparentemente normales no permite excluir la DSO, sí que la hace más improbable. La visualización ecográfica del quiasma óptico puede llevarse a cabo tanto en plano axial (29) como coronal (30). Se dispone de curvas de referencia de las dimensiones del quiasma y del diámetro del nervio óptico (31).

La vascularización arterial cerebral básicamente se divide en circulación anterior, dependiente principalmente de la carótida interna (y sus anastomosis con la carótida externa) y circulación posterior a través del sistema vértebrobasilar. Ambas se unen a través del polígono de Willis. Gracias a este circuito del polígono de Willis, la sangre que llega tanto a través del sifón de la carótida como de las arterias vertebrales irrigará todo el encéfalo. El polígono está situado alrededor del quiasma óptico y junto con la hipófisis semeja una rueda, siendo el tallo de la glándula el eje de la rueda y los ramos hipofisarios que emite el polígono los radios de la rueda.

Para visualizar los vasos de la base del cráneo se parte de un corte axial que pasa a través del tronco del encéfalo. Con objeto de evitar la saturación y el exceso de ruido es conveniente trabajar con una frecuencia de repetición de pulso baja y una ganancia intermedia. El polígono de Willis está formado por las anastomosis entre las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales. Las arterias comunicante anterior, cerebrales anteriores, comunicantes posteriores y cerebrales posteriores completan el polígono (Fig. 9).

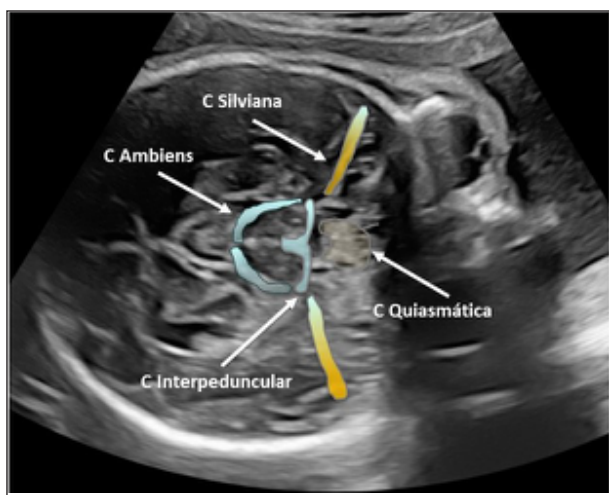
La evaluación Doppler de la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media ha representado un gran avance en la detección no invasiva de la anemia fetal. Valores superiores a 1,5 múltiplos de la mediana han demostrado elevada sensibilidad y valor predictivo positivo en diferentes situaciones clínicas (32,33).

El líquido cefalorraquídeo se distribuye y circula por el sistema ventricular (ventrículos laterales, agujero de Monro, III ventrículo, acueducto de Silvio, IV ventrículo y agu-



**Figura 9:** Plano axial que pasa por el tronco del encéfalo en el que se visualiza, utilizando Doppler color bidireccional, el polígono de Willis formado por las arterias cerebrales posteriores (ACP), comunicantes posteriores, cerebrales anteriores (ACA) y arteria comunicante anterior. ACM: arteria cerebral media.

jeros de Luschka y Magendie) y, en mayor volumen, por el espacio subaracnoideo a través de las diferentes cisternas (interpeduncular, supraselares, pontina, ambiens, cuadrigémina, magna, silvianas y quiasmáticas) que se continúan unas con otras. Desde el punto de vista clínico prenatal la evaluación del sistema ventricular tiene interés en caso de ventriculomegalia para determinar la localización de la obstrucción o estenosis y diferenciar entre asimetría ventricular, unilateral/bilateral y tri o tetraventricular (Fig.10). La exploración ecográfica de las cisternas puede ser útil tras la detección de quistes aracnoideos, con objeto de determinar de forma precisa su localización y así poder predecir eventuales complicaciones.

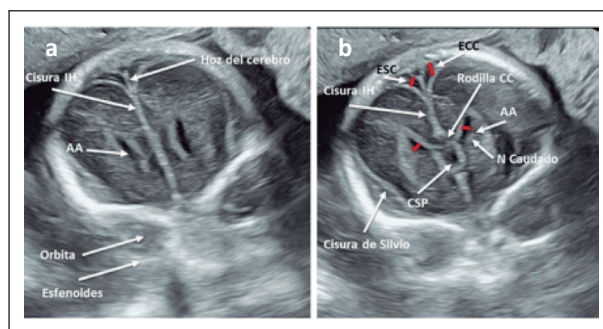


**Figura 10:** Plano axial que pasa por el tronco del encéfalo y muestra algunas cisternas.

### Barrido y cortes coronales

Tras el barrido lento en sentido anteroposterior que proporciona la evaluación de la integridad del cráneo (Vídeo 3) y del espacio subaracnoideo se analizan 4 cortes consecutivos.

**Corte transfrontal.** Es el corte más anterior, que pasa a través de las órbitas y del esfenoides. Queda justo por delante de la rodilla del cuerpo caloso. Está dividido uniformemente por la cisura interhemisférica lineal y es de alta ecogenicidad, debido a que en ella se introduce la hoz del cerebro, una membrana vertical que separa ambos hemisferios y tiene su límite de fijación anterior en la apófisis crista galli del hueso etmoides y la posterior en el tentorio. A los lados de la cisura interhemisférica se visualiza el parénquima cerebral de los lóbulos frontales y la disposición y morfología de los ventrículos laterales (Fig. 11a).



**Figura 11. 11a.** Corte transfrontal: hoz del cerebro, cisura interhemisférica, AA, órbitas y esfenoides. **11b.** Corte transcaudado: cisura interhemisférica, rodilla del cuerpo caloso, CSP, AA, núcleo caudado, cisura de Silvio, espacio seno-cortical (ESC) y espacio cráneo-cortical (ECC). En rojo se indica la forma correcta de medir los espacios subaracnoideos y las AA de los ventrículos. AA: astas anteriores. Cisura IH: cisura interhemisférica. CSP: cavum septi pellucidi. N caudado: núcleo caudado.

**Corte transcaudado.** Las estructuras que debemos reconocer en este plano desde la parte superior son: el seno longitudinal y la cisura interhemisférica, la rodilla del cuerpo caloso, el CSP y sus paredes. A los lados del cuerpo caloso y del CSP se encuentran las astas anteriores de los ventrículos laterales con forma de lágrima y el núcleo caudado en el que se localiza la matriz germinal, lugar donde frecuentemente se producen las hemorragias, por la fragilidad de sus vasos carentes de capa muscular. A cada lado, muy cerca de los huesos del cráneo, se ve la cisura de Silvio (Fig. 11b).

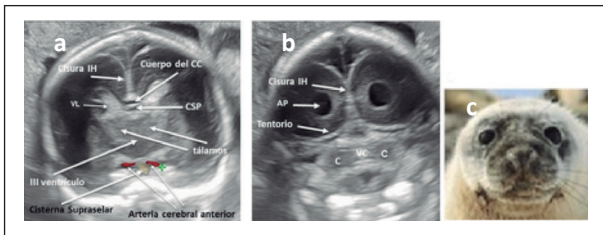
En este corte se puede valorar el diámetro transversal de las astas anteriores de los ventrículos (34) (Fig. 11b), la anchura del cuerpo caloso (35) y estimar la posible dilatación del espacio subaracnoideo a partir de dos mediciones, la distancia seno-cortical y la cráneo-cortical (36). La seno-cortical es la distancia más corta entre la pared



lateral del seno sagital superior y la superficie de la corteza adyacente y la cráneo-cortical la distancia vertical entre el calvarium y la corteza cerebral (Fig. 11b). La seno-cortical permanece relativamente constante durante todo el embarazo, en tanto que la cráneo-cortical aumenta a partir de la vigésima semana hasta la 28, con una disminución gradual posterior hasta el parto.

**Corte transtalámico.** En él se pueden detectar un número significativo de anomalías. Las estructuras anatómicas desde la parte superior de la cabeza son similares a las vistas en el corte transcudado; sin embargo, en lugar de los núcleos caudados, en este plano son visibles los tálamos (Fig. 12a) y el III ventrículo situado en la línea media, entre ellos. Próximo a la base del cráneo, en la línea media, adyacente a la pared anteroinferior del III ventrículo y en el centro de la cisterna supraselar, por debajo de las arterias cerebrales, anteriores se puede identificar el quiasma óptico (Fig. 12a).

**Corte transcerebelar.** En dirección cráneo-caudal se reconoce el seno longitudinal, la cisura interhemisférica recorrida por la hoz del cerebro, el tentorio o tienda del cerebelo, la cisura calcarina y las astas occipitales de los ventrículos laterales. Inferior al tentorio se encuentran los dos hemisferios cerebelosos unidos por el vermis y la cisterna magna (Fig. 12b) Las astas occipitales, de morfología redondeada, y el cerebelo con sus circunvoluciones simulan la cara de una morsa con los bigotes (Fig. 12c).



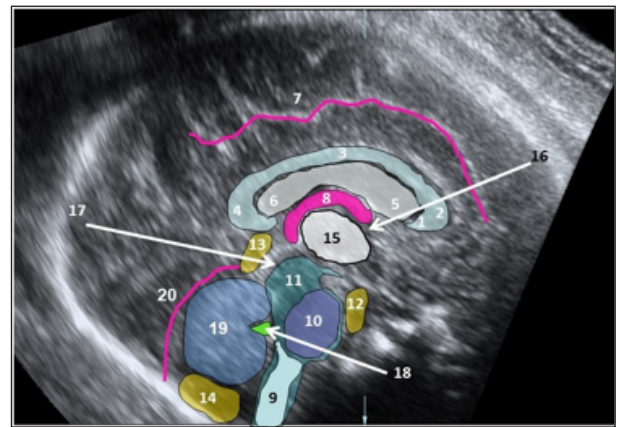
**Figura 12. 12a.** Corte transtalámico: cisura interhemisférica, porción media de los ventrículos laterales, cuerpo calloso, CSP y, entre los dos tálamos, el III ventrículo. Más inferior, la cisterna supraselar y dentro de ella el quiasma óptico. **12b.** Corte transcerebelar: cisura interhemisférica, astas posteriores de los ventrículos cerebrales, tentorio o techo del cerebelo, los hemisferios cerebelosos y entre ellos el vermis. VL: ventrículos laterales. CSP: cavum septi pellucidi. AP: astas posteriores. C: cerebelo. VC: vermis cerebeloso.

### Barrido y cortes sagitales

El barrido lento proporciona la evaluación completa y directa de las estructuras de la línea media, gran parte del sistema comisural y principalmente del cuerpo calloso. Otras estructuras comisurales como la comisura anterior, posterior, la del hipocampo y el fórnix no se pueden identificar claramente por ecografía (Vídeo 4).

**Corte sagital medio.** Facilita la evaluación de todas las estructuras de la línea media (Fig. 13): el parénquima del

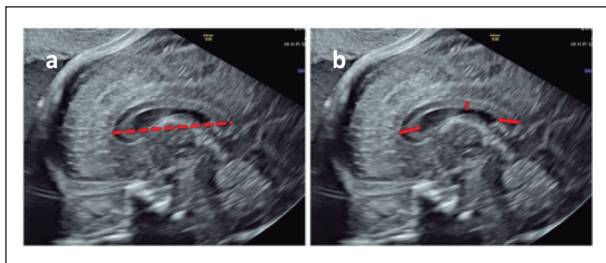
lóbulo frontal, el cuerpo calloso, con sus cuatro porciones (de delante a atrás: pico, rodilla, cuerpo y rodete o esplenio); el CSP o V ventrículo, con su parte más posterior llamada cavum vergae; las columnas del fórnix, que cubren los tálamos y el gyrus cingular. Mediante la aplicación del Doppler color se pueden identificar las dos arterias pericallosas rodeando por encima el cuerpo calloso. En la porción media, entre los tálamos se identifica el III ventrículo, la placa cuadrigeminal y las cisternas ambiens y cuadrigeminal (localización frecuente de quistes subaracnoideos), el acueducto del Silvio y por debajo del tentorio, ya en el interior de la fosa posterior, el IV ventrículo, tronco del encéfalo, protuberancia, cisterna prepontina, vermis y cisterna magna.



**Figura 13:** Estructuras de la línea media del cerebro fetal. Cuerpo calloso con sus cuatro porciones; pico (1), rodilla (2), cuerpo (3), rodete o esplenio (4), CSP (5), cavum vergae (6), gyrus cingular (7), pilares del fórnix (8), tallo cerebral (9), protuberancia (10), pedúnculos cerebrales (11), cisterna prepontina (12), cisterna cuadrigémina (13), cisterna magna (14), tálamos (15), foramen de Monro (16), acueducto de Silvio (17), IV ventrículo (18), vermis cerebeloso (19) y tentorio (20).

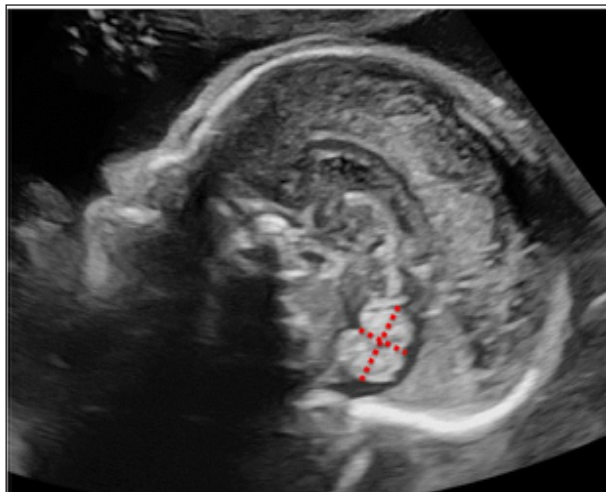
El cuerpo calloso se puede empezar a visualizar completo entre las semanas 18-20 y continúa creciendo, alcanzando su apariencia final alrededor de la semana 28. Su longitud se mide de dentro a dentro, desde la parte más anterior de la rodilla hasta la más posterior del esplenio (35,37) (Fig. 14a). La medida de su espesor en sus 3 porciones principales, rodilla, cuerpo y esplenio, útil para identificar su hipoplasia o aumento de grosor global o limitado a alguna de sus partes (38), se realiza colocando los cálipers en el borde interno del surco calloso y en el borde interno de la interfase entre el cuerpo calloso y el CSP (Fig. 14b).

La fosa posterior incluye las estructuras inferiores y posteriores del encéfalo fetal; el vermis cerebeloso, el IV ventrículo, la tienda del cerebelo o tentorio y el tallo cerebral con la protuberancia. El vermis tiene 9 lóbulos y 3 fisuras (la primaria, la horizontal o petrosa y la secundaria o suboccipital). En la mayoría de casos se pueden distinguir



**Figura 14. 14a.** Medida del cuerpo calloso, de dentro a dentro, desde la parte más anterior de la rodilla hasta la más posterior del esplenio. **14b.** Para medir sus distintas porciones (rodilla, cuerpo y esplenio o rodete) se colocan los cálipers en el borde interno del surco calloso y en el borde interno de los ecos producidos por la interfase entre el cuerpo calloso y el CSP.

la primaria y secundaria pero no la horizontal. La ecoestructura del vermis es diferente a la de los hemisferios cerebelosos, los lóbulos vermianos son muy ecogénicos y se dirigen de forma “radial” hacia el fastigium. Si trazamos una línea que pase por la fisura primaria el vermis queda dividido en vermis superior e inferior, correspondiendo 1/3 al superior y 2/3 al inferior. En todos los casos se debe medir la altura (cráneo caudal) y la distancia anteroposterior a nivel del fastigium (39) (Fig. 15). También disponemos de tablas del área del vermis en relación a la edad gestacional.



**Figura 15:** Medida craneocaudal y anteroposterior del vermis.

Este plano también facilita la evaluación del tamaño y forma del IV ventrículo, la cisterna magna, la protuberancia y la inserción y orientación de la tienda del cerebelo. El IV ventrículo debe tener una forma triangular y después de la semana 19 debe estar completamente tapado por el vermis, apareciendo, por tanto, separado de la cisterna magna. Debemos constatar la comunicación, si la hubiera, entre el IV ventrículo y la cisterna magna. El tentorio tiene que llegar hasta el inion (la eminencia occipital interna),

más arriba de la inserción muscular del cuello, aunque esta referencia puede ser difícil de precisar por ecografía.

La evaluación detallada de las estructuras descritas son la base para establecer el diagnóstico diferencial, siempre complicado, de las diferentes anomalías que se presentan con dilatación de la cisterna magna (superior a 10 mm) y que forman un espectro de entidades que van desde variantes normales a anomalías severas (malformación de Dandy Walker, quiste de la bolsa de Blake, megacisterna magna, hipoplasia o agenesia del vermis y quistes subaracnoideos). Con una apariencia ecográfica similar, los errores diagnósticos, especialmente antes de la semana 23 o incluso 27, no son infrecuentes y pueden tener gran trascendencia en el asesoramiento a los padres.

El tronco cerebral es el centro de conexión entre las estructuras cerebrales y la médula y entre el córtex y el cerebelo. Incluye los pedúnculos cerebrales, la protuberancia y el bulbo raquídeo. La protuberancia contiene 10 núcleos nerviosos y participa en funciones esenciales como la respiración, los movimientos reflejos y el ritmo cardíaco. La hipoplasia pontocerebelosa es una enfermedad poco frecuente que suele asociarse a malformaciones del cerebelo; para facilitar su diagnóstico disponemos de normogramas de referencia para medir la protuberancia en diferentes edades gestacionales (40,41) (Fig. 16).

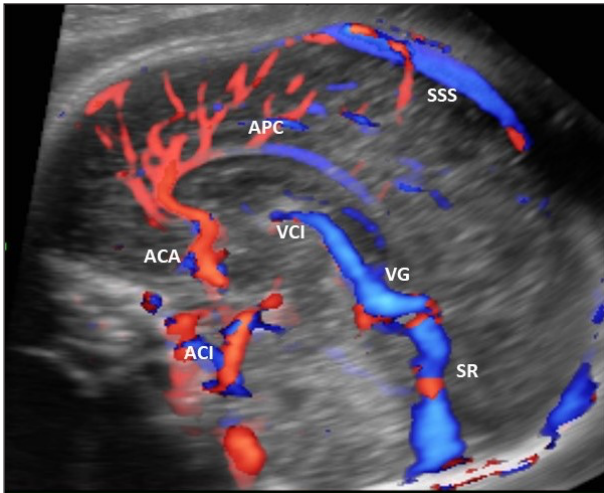


**Figura 16:** Plano sagital con ecografía transvaginal a través de la fontanela menor. Medida del tallo cerebral.

Algunas de las cisternas comentadas anteriormente (Fig. 13) pueden ser fácilmente identificadas en este corte sagital medio. Las más destacadas son la pericallosa, la prepontina, la cuadrigémina y la magna a la que se abre al IV ventrículo y que en este plano adopta una forma triangular de vértice superior.

La aplicación del Doppler color facilita la identificación de la vascularización. La comprobación del trayecto normal o anómalo de las arterias pericallosas puede ayudar

al diagnóstico de algunas anomalías del cuerpo calloso. También puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de malformaciones vasculares o para descartar la naturaleza vascular de imágenes anecoicas (Vídeo 5) (Fig. 17).



**Figura 17:** Visión transfrontal sagital del cerebro fetal que muestra las estructuras vasculares. Estudio con US tridimensionales en modo de renderización cuerpo cristalino con Doppler color bidireccional. ACA: arteria cerebral anterior, ACI: arteria carótida interna, APC: arteria pericallosa, SR: seno recto, SSS: seno sagital superior, VG: vena de Galeno, VCI: vena cerebral interna.

**Cortes parasagitales.** Son oblicuos al sagital medio y simétricos a cada lado. Se obtienen angulando el transductor, pero manteniendo la ventana acústica que proporciona la fontanela mayor. Facilitan la visualización completa del cuerpo y de las 3 astas de los ventrículos laterales, frontal, temporal y occipital, el detalle de su contorno y del contenido intraventricular, plexos coroideos, área periventricular y parénquima cerebral (Fig. 18).



**Figura 18:** Plano parasagital. Se muestra el plexo coroideo y las astas anterior, occipital y temporal del ventrículo lateral de un hemisferio.

### Desarrollo cortical

Si bien el estudio del desarrollo cortical no está incluido en la Guía de la evaluación básica recomendada por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) (2,4) como ya se ha comentado previamente, la evaluación de los parámetros que pueden orientar a su anomalía se considera una opción razonable. Por el contrario, su evaluación detallada es parte esencial de la neurosonografía.

El desarrollo de la corteza cerebral es un proceso complejo y no bien conocido que se presenta en tres etapas fundamentales: proliferación, migración y organización cortical. La alteración de cada una de estas etapas da lugar a diferentes anomalías tanto más severas cuanto más precoz se ha iniciado la alteración. Estandarizar la evaluación de las principales regiones de interés es crucial para el cribado y diagnóstico.

Las anomalías del PC y del espacio subaracnoideo pueden advertirnos de las anomalías de la proliferación: microcefalia, microencefalia, macrocefalia, megalecefalia, hemimegalecefalia y esclerosis tuberosa.

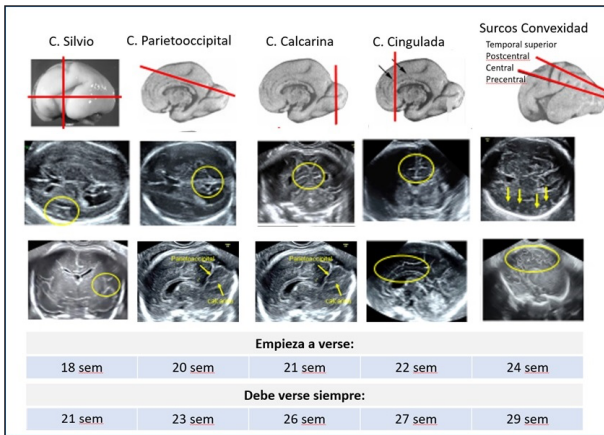
La ausencia o desarrollo anómalo de las cisuras, el contorno irregular de los ventrículos laterales (heterotopias) y las alteraciones de la ecogenicidad del área periventricular, pueden advertirnos de trastornos de la migración y del momento en que se ha establecido, al inicio (lisencefalia I) o al final (lisencefalia II).

La integridad del parénquima, la evaluación ecográfica de la morfología y la edad gestacional de aparición de las cisuras y surcos primarios (cisura de Silvio, parietooccipital, calcarina, cingular y surcos de la convexidad, temporal superior, precentral, central y poscentral) orientan de la normalidad o anomalía de la última etapa, la organización cortical.

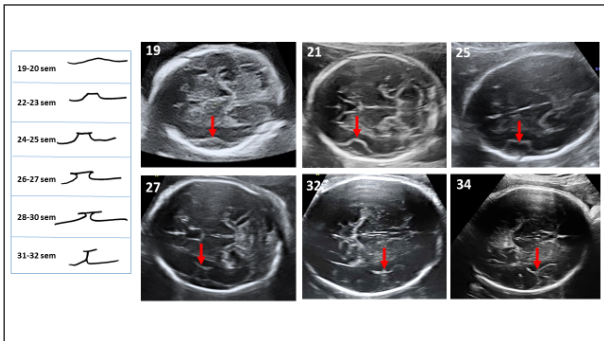
Durante la vida fetal, los surcos y las circunvoluciones se desarrollan haciéndose más evidentes adoptando una ubicación, morfología y profundidad relativamente uniformes. A pesar de que se reconoce cierta variabilidad sobre el momento de aparición, cambios en la morfología y ritmo del desarrollo, se mantiene un patrón básico que permite la evaluación de su progresión en relación a la edad gestacional (42-45). Inicialmente las cisuras se ven como un pequeño punto en la superficie cerebral que progresa como una indentación en forma de V. Conforme se hace más profunda, se ve una muesca en la superficie hasta formar una línea ecogénica que se introduce en el tejido cerebral con forma de Y o con un pequeño punto en su extremo distal (46).

Como norma, los surcos se visualizan mejor en dirección perpendicular a su trayecto. Cuando se insonan en paralelo, se puede ver una imagen ecogénica que no debe confundirse con anomalías del parénquima (47). La cisura de Silvio se identifica en los 3 cortes axiales y con mayor detalle en los cortes coronales, y debemos atender a la

evolución de su invaginación (Fig. 19 y 20). La parietooccipital se identifica en los cortes axiales (Fig. 21), coronales y sagitales. En los cortes sagitales se aprecia su relación en Y con la cisura calcarina. La calcarina se aprecia en el plano sagital y preferentemente en el coronal transcerebelar (Fig. 22). La cingular se puede ver tanto en los cortes coronales como en los sagitales (Fig. 23). Los surcos de la convexidad en los cortes axiales (Fig. 24) y los surcos de la cara medial en los cortes axiales y sagitales (Fig. 24). Los surcos mediales aparecen antes y son más fácilmente identificables que los de la convexidad.



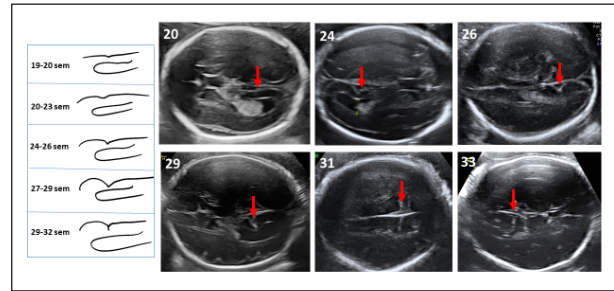
**Figura 19:** Esquema de los cortes de elección para la visualización y evaluación del desarrollo de las cisuras mayores y de la edad gestacional en la que empiezan a visualizarse en algunos fetos y en la que deberían ser visualizadas en todos los casos.



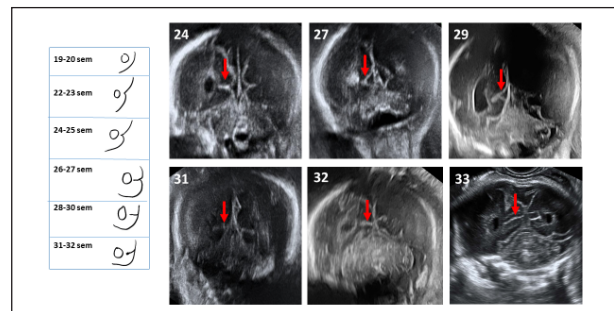
**Figura 20:** Esquema de la evolución de la morfología de la cisura de Silvio en el corte axial transtalámico que expresa el desarrollo y progresión de la operculización con la edad gestacional. La ausencia o retraso significativo de la operculización advierten de la posibilidad de anomalías de la migración neuronal.

La cisura de Silvio debe verse siempre en la 21, la parietooccipital a las 23 semanas, la cisura calcarina a las 26, la cingular a las 27 y los surcos de la convexidad a las 29 semanas (Fig. 19). Desde el punto de vista práctico, si en la semana 22 no se visualiza la cisura parietooccipital en el plano axial y se confirma la edad gestacional es reco-

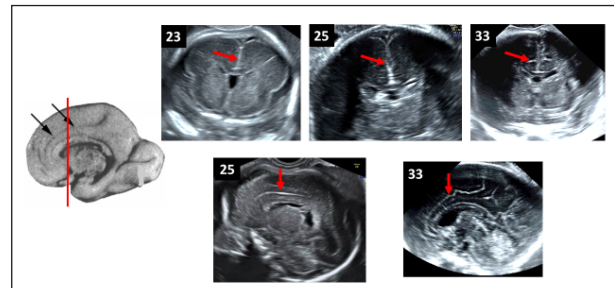
mendable realizar una nueva valoración 2 semanas más tarde (45). Si transcurridas las 2 semanas, o en la 24 no se visualizan la parietooccipital en el plano axial ni la calcarina en el plano coronal y se ha excluido un error en la edad gestacional, ante la posibilidad de un retraso en el desarrollo cortical se debe realizar una valoración neurosonográfica detallada y en casos seleccionados completar el estudio mediante RM y/o otros estudios específicos (genéticos, etc.) (45).



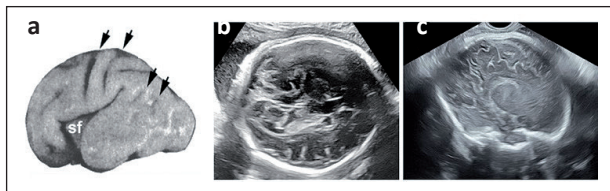
**Figura 21:** Esquema de la evolución de la morfología de la cisura parietooccipital en el corte axial transventricular que expresa el desarrollo con la edad gestacional.



**Figura 22:** Esquema de la evolución de la morfología de la cisura calcarina en el corte coronal transcerebelar que expresa el desarrollo con la edad gestacional. En este corte la cisura calcarina se dirige al centro del asta occipital de los ventrículos laterales.



**Figura 23:** Evolución de la morfología del gyrus cingular en el corte coronal y sagital que expresa el desarrollo con la edad gestacional.



**Figura 24.** 24a. Esquema de los surcos de la convexidad (68). 24b. Surcos de la convexidad en un plano axial a las 34 sem. 24c. Plano parasagital a las 36 semanas con surcos centrales y paracentrales.

La valoración de la cisura de Silvio entre las semanas 20 y 24 es fundamental para comprobar el proceso de maduración cerebral. Los cambios en su morfología demuestran el desarrollo progresivo del lóbulo temporal, que es un buen marcador del desarrollo cerebral normal. El progresivo aumento del lóbulo temporal da lugar a la “operculización” de la ínsula que consiste en la cobertura de su superficie por parte de dicho lóbulo y que iniciándose en el extremo posterior se continúa anteriormente como una cremallera (48). La progresión de la operculización a lo largo de la gestación puede valorarse en un plano axial discretamente inferior al transtalámico, de forma subjetiva, o cuantitativa a partir de la medición del ángulo de la línea de la ínsula con la del opérculo posterior (48), o de la distancia lateral entre la ínsula y el eco medio (45). De todos ellos se dispone de tablas de referencia para la edad gestacional (Anexo 5).

## Cara

La evaluación de la cara completa la neurosonografía. Un porcentaje importante de síndromes genéticos, anomalías cromosómicas o condiciones más raras, como infecciones o trastornos metabólicos presentan alteraciones faciales que, aun siendo signos sutiles o claramente dismórficos, pueden orientar a los genetistas a determinar la técnica y la prueba genética de elección para excluir o confirmar la sospecha clínica (49-57). Asimismo, el hallazgo de una anomalía facial es indicación de neurosonografía.

Varias sociedades científicas (2,4,5,49) han publicado guías sobre el examen básico de la cara en el segundo trimestre. Remitimos a la GAP Guía Sistemática de la Exploración Ecográfica del Segundo Trimestre actualizada en mayo de 2019 (3).

Los planos axiales, fronto-coronales y sagitales facilitan la evaluación de las órbitas, nariz, tabique y orificios nasales, integridad del labio superior, labio inferior, mentón y perfil.

**Planos axiales.** Paralelos e inferiores al transtentorial y transtalámico. Permiten evaluar la forma, tamaño y simetría de las órbitas y la estimación subjetiva o cuantitativa de la distancia orbitaria (Fig. 25a). Los cortes axiales más bajos son más específicos para evaluar nariz, paladar,

maxilares y mandíbula. Facilitan la visualización del labio superior con objeto de descartar fisura labio-palatina. También es posible ver el labio inferior, nariz, tabique nasal y mentón.

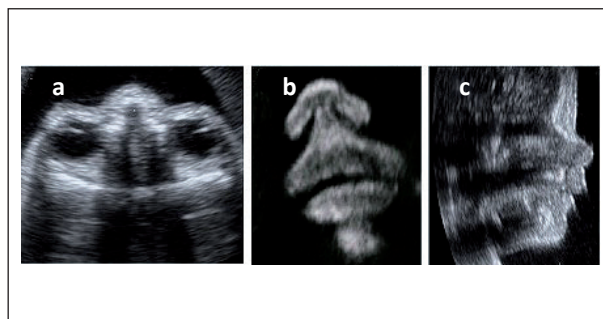
En el interior de las órbitas está el cristalino, apreciado como un círculo normalmente anecoico que se puede presentar ecogénico en ciertas infecciones y de morfología alterada en determinados síndromes genéticos malformativos con repercusión encefálica (síndrome de Walker Warburg).

La distancia normal entre los ojos, evaluada preferentemente en el plano axial, debe ser aproximadamente igual al diámetro ocular. Con frecuencia, tanto el hipotelorismo como el hipertelorismo se presentan asociados con anomalías encefálicas.

El hipotelorismo, la ciclopía y la cebocefalia se pueden presentar aislados o formando parte de la secuencia holoprosencefalia. El hipertelorismo puede ser un signo destacado en la displasia frontonasal o en síndromes que cursan con craneosinostosis detectables por la morfología craneal anormal como Apert, Pfeiffer, Crouzon o Carpenter. El diagnóstico de microftalmia y anoftalmia se basa en la identificación de un diámetro orbital inferior al p5 para la edad gestacional o en la falta de identificación del cristalino (50).

**Plano frontocoronal.** Completa la evaluación de la forma, tamaño y simetría de las órbitas y estimación subjetiva o cuantitativa la distancia orbitaria, nariz, tabique nasal, orificios nasales, integridad del labio superior, labio inferior y mentón (Fig. 25b).

**Plano sagital.** Perfil fetal (Fig. 25c). Permite el estudio de la normoconfiguración del hueso frontal, que se puede apreciar abombado en displasias esqueléticas como la acondroplasia o aplanado y reducido en algunas microcefalias. También observaremos la morfología del puente nasal y la presencia y desarrollo del hueso nasal, el maxilar y la correcta alineación de nariz-boca-barbilla.



**Figura 25.** La exploración de la cara en los planos axiales, fronto-coronales y sagitales proporciona la evaluación de las órbitas, nariz, tabique y orificios nasales, integridad del labio superior, labio inferior, mentón y perfil. 25a. Plano axial a nivel de las órbitas. 25b. Plano fronto-coronal para la evaluación de los orificios nasales, tabique nasal, la integridad del labio superior y la situación del mentón. 25c. Plano sagital medio. Evaluación del perfil, hueso nasal y correcta alineación de nariz-boca y mentón.

Si bien la evaluación inicial del perfil es subjetiva, a partir de la cual se pueden identificar las alteraciones más evidentes como fisura labial bilateral extrema o el aplanamiento frontonasal del fenotipo Binder, para la detección de anomalías sutiles, en caso de sospecha, es recomendable la evaluación de medidas y ángulos entre líneas anatómicas definidas por puntos de referencia bien establecidos como la línea del perfil (58), el ángulo maxilar-nasión-mandíbula (59), ángulo facial inferior y el cociente anchura mandibular/ anchura del maxilar (60), de los que se dispone de tablas de normalidad para la edad gestacional.

Las fisuras labiopalatinas son una de las malformaciones más comunes entre recién nacidos vivos, con un origen multifactorial. La exploración del perfil y del plano coronal de la cara puede evidenciar una solución de continuidad en el labio superior. Es esencial definir si es unilateral, bilateral o medial, el grado de compromiso del paladar duro y blando, su posible extensión facial y descartar la presencia de una banda amniótica a partir de la exploración más detallada de la cara en los 3 planos. La exploración del paladar puede estar dificultada por su morfología curva y por la sombra que ocasiona el maxilar superior. Por tener origen embriológico diferente, tanto la frecuencia como la asociación a otras anomalías o síndromes, el pronóstico y patrón de herencia varían de forma significativa para cada tipo. En tanto que las mediales siempre se asocian a otras anomalías estructurales o cromosómicas, las unilaterales, y en menor grado las bilaterales, tienen más posibilidades de presentarse aisladas. La combinación de fisura labial y paladar hendido es más común que la fisura labial aislada y los problemas asociados más severos.

La utilidad de los ultrasonidos tridimensionales (US3D) en el diagnóstico de extensión de las fisuras labiopalatinas está bien documentada (61-64) y su eficacia razonablemente probada, aunque la curva de aprendizaje es larga. Se han desarrollado diversas estrategias para aumentar la eficacia diagnóstica de los US3D. La identificación del signo "equals" y de la comprobación de la señal Doppler bidireccional son dos de ellas (65-67).

Las orejas de morfología o implantación anormal se pueden asociar con anomalías cromosómicas como la trisomía del 13, del 18 y del 21 y a una gran variedad de síndromes genéticos (56). Se debe evaluar la localización de su implantación, simetría, morfología y dimensiones atendiendo a las curvas de valores normales para la edad gestacional (68).

La consulta con el genetista clínico puede ser de gran ayuda ante la sospecha de alteraciones de las orejas, que nos indicará las pruebas genéticas a realizar.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Indicaciones de la neurosonografía fetal

#### I. Antecedente materno o paterno de anomalía del SNC

- Familiar o personal
- En gestación previa

#### II. Anomalías fetales extracraneales en la gestación actual

- Malformaciones faciales, oculares y de las coanas
- Determinadas cardiopatías, principalmente las conotruncuales
- Determinadas displasias esqueléticas
- Presencia de tumores cardíacos (rabdomiomas)
- Síndromes genéticos o hallazgo de signos asociados a determinados síndromes genéticos<sup>1</sup>

#### III. Presencia de situación de riesgo de lesión cerebral en la gestación

- Enfermedad materna (fenilcetonuria, yrombocitopenia aloimmune)
- Infección (citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, varicela, zika)
- Anemia materna severa, transfusión, trombocitopenia
- Riesgo hipóxico-isquémico
  - Patología placentaria. CIR severo (< 3p)
  - Complicaciones de la gestación monocorial (síndrome de transfusión fetofetal [STFF], CIR, exitus de un gemelo)
  - Cardiopatías fetales con riesgo de reducción del flujo cerebral
  - Realización de cirugía fetal
  - Intervención quirúrgica a la gestante, de larga duración o con complicaciones ventilatorias.
- Tóxicos, drogas durante la gestación (alcohol, cocaína)
- Fármacos (anticoagulantes, antiepilépticos, antimitabólicos y retinoides)

#### IV. Sospecha o certeza de anomalía en la ecografía realizada a cualquier edad gestacional

- Morfología craneal anormal
- Asimetría en el tamaño de los hemisferios
- Alteraciones de la ecogenicidad del parénquima
- Quistes intracraneales, axiales o extraaxiales
- Anomalía del espacio interhemisférico y estructuras de la línea media
- Aumento del espacio subaracnoideo
- Ecogenicidad/dilatación global o focal del espacio subaracnoideo
- Anomalía global o focal del desarrollo cortical en relación a la edad gestacional
- Anomalías vasculares

- **Corte transventricular**
  - Ventriculomegalia, atrio ≥ 10 mm
  - Dilatación astas anteriores en relación a la edad gestacional
  - Asimetría ventricular (> 2 mm)
  - Morfología ventricular anómala
  - Ecogenicidad periventricular o intraventricular
  - Ausencia/anomalía morfología-tamaño CSP/cavum vergae
  - Reducción del espesor del parénquima occipital
  - Morfología de la cisura parieto-occipital no acorde con la edad gestacional
- **Corte transtalámico**
  - Anomalía de la morfología craneal. Craneosinostosis
  - Microcefalia (PC < 3 DE)
  - Macrocefalia (PC > 2 DE)
  - Asimetría hemisférica
  - Morfología de la cisura de Silvio no acorde con la edad gestacional
- **Corte transcerebelar**
  - Diámetro transversal del cerebelo anormal
  - Anomalía de la morfología y simetría de los hemisferios del cerebelo y vermis
  - Anomalía del índice del IV ventrículo
  - Cisterna magna ≥ 10 mm/< 2 mm
  - Cisterna magna asimétrica/de morfología anormal/efecto masa

- IV ventrículo comunicado con la cisterna magna más allá de la semana 20

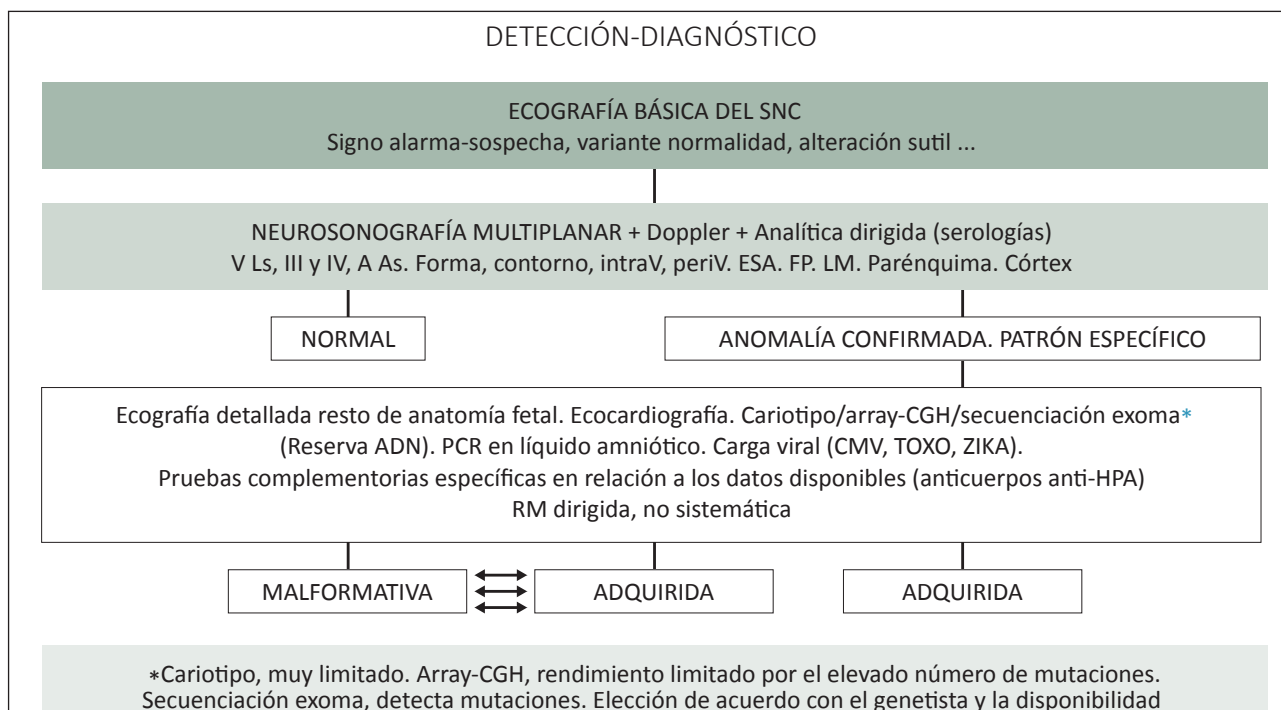
<sup>1</sup> Las malformaciones del SNC son frecuentes en múltiples síndromes genéticos. En ocasiones, forman parte de los criterios de inclusión que definen el síndrome (síndrome PHACE, CHARGE, Walker Warburg, craneosinostosis...). Asimismo, la detección de una anomalía intracraneal puede ser determinante para orientar a determinado síndrome y puede ser determinante para la elección de la prueba genética a realizar.

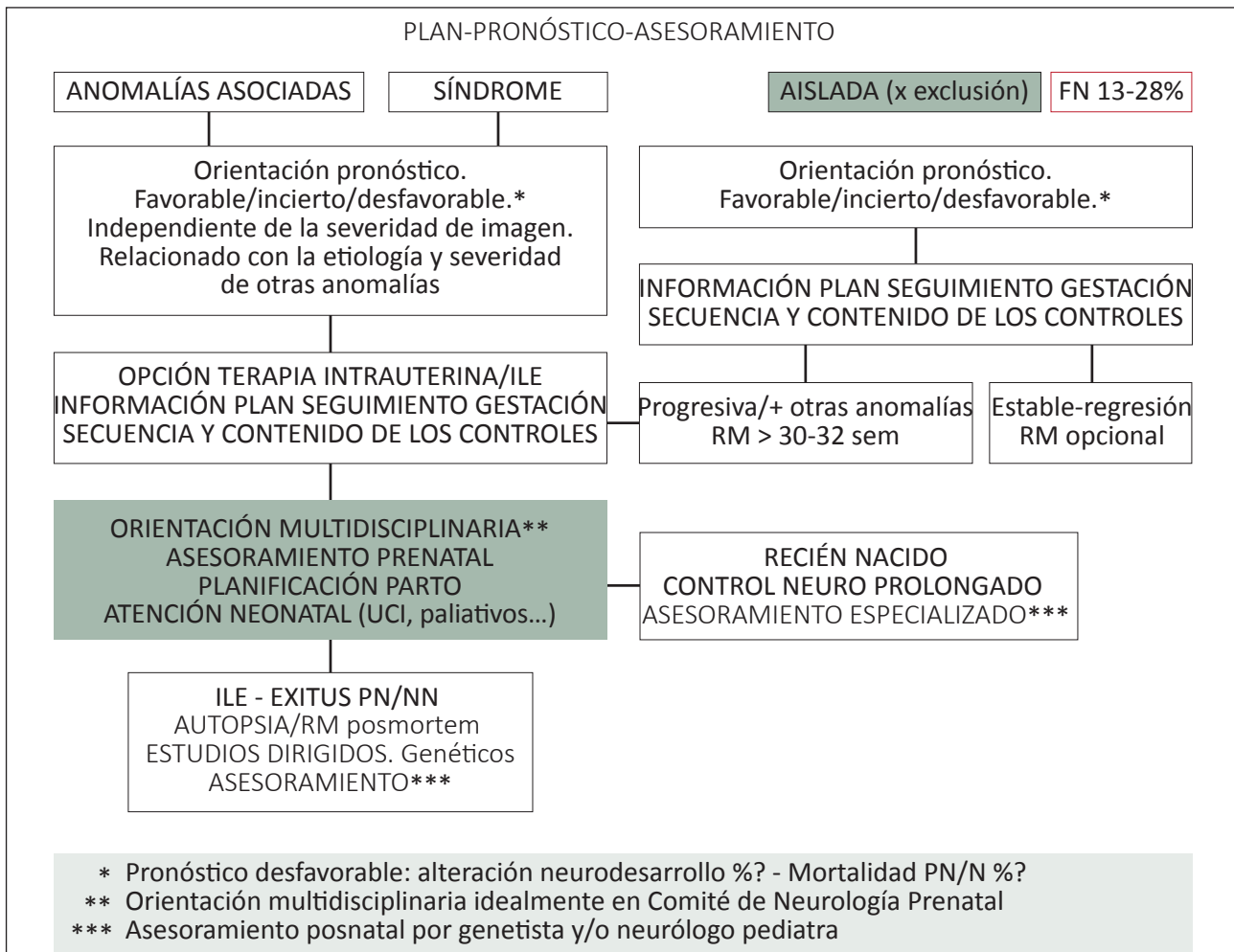
**ANEXO 3 Ultrasonidos tridimensionales**

En casos seleccionados, al realizar una neurosonografía avanzada es útil recurrir a los planos sagitales reconstruidos gracias a la tecnología 3D, obtenidos a través de un plano de inicio axial o coronal, al estudio multiplanar o a otros modos de visualización como el tomographic ultrasound imaging (TUI) (69-77).

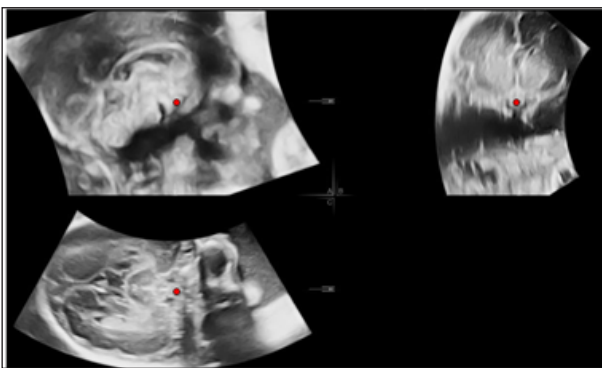
Aunque los US3D sirven para obtener secciones sagitales y coronales seriadas, hay diferencias entre los planos obtenidos por ultrasonidos convencionales 2D (US2D) y por US3D vaginales. Utilizando los US2D todas las secciones se generan desde un mismo punto (la extremidad del transductor) a través de las fontanelas, y en forma radial, generando planos oblicuos entre sí. Sin embargo, al usar los US3D transvaginales las secciones derivadas del

**ANEXO 2. Qué hacer ante la detección de una anomalía del sistema nervioso central. Algoritmo**





volumen son similares a los planos paralelos obtenidos por la tomografía computarizada o la RM. Los planos que están debajo de la ventana de entrada (la fontanela y las suturas) tienen una resolución más alta que aquellos más laterales o distales al plano de adquisición del volumen.



**Figura 26:** US3D. Estudio multiplanar con VCI. Plano sagital en la ventana A, coronal en la B y axial en la C. El punto rojo (intersección de los tres planos) está situado sobre la decusación del quiasma óptico.

La calidad del volumen es específica para cada plano de inicio. Por ejemplo, las adquisiciones axiales proporcionan muy buena calidad de las estructuras cerebrales básicas del plano axial, así como una evaluación detallada de la fosa posterior utilizando el modo volumen contrast imaging (VCI) en el plano reconstruido. Sin embargo, las otras estructuras de la línea media, especialmente el cuerpo calloso, se visualizan con mayor resolución si utilizamos un volumen que se ha obtenido desde un plano de inicio sagital o coronal (74).

Las tasas de concordancia, entre los US2D y los US3D, específicas para cada estructura, de las detalladas en la neurosonografía avanzada, son muy altas; y la concordancia intra e interobservador es buena (74,75).

Una ventaja adicional de la técnica 3D es la capacidad de evaluar simultáneamente los tres planos ortogonales. Esto proporciona información completa sobre la naturaleza tridimensional de la anatomía del cerebro fetal (Fig. 26).

Otras ventajas de esta técnica asistida por 3D incluyen la posibilidad de estudiar y revisar las imágenes en diferido (off-line) y obtener imágenes adicionales en múltiples modos de visualización, incluso después de que se haya



completado el examen inicial. Además, el volumen guardado se puede utilizar como herramienta de entrenamiento, simulando un examen en tiempo real tanto en casos normales como anormales.

#### ANEXO 4. Indicaciones de la resonancia magnética neurológica fetal

La relación entre la ecografía y la RM ha pasado diferentes etapas. Se introdujo como la técnica de recurso en caso de dudas de la ecografía o para confirmar sus diagnósticos. Actualmente se considera que, en manos de especialistas expertos, las dos técnicas son complementarias y no excluyentes y que la RM es más eficiente si se realiza después de la neurosonografía teniendo en cuenta su orientación diagnóstica, para matizar algunos hallazgos en casos determinados. En la mayoría de las situaciones el objetivo es completar tanto la orientación diagnóstica como la estimación del pronóstico y facilitar el asesoramiento prenatal más razonado.

En ningún caso debe ser considerada como técnica de cribado, ni realizarse previa o de forma sistemática para sustituir la neurosonografía detallada tras una ecografía básica. Las indicaciones son difíciles de protocolizar y cualquier intento de presentar un listado resultará incompleto, a pesar de que nos limitemos a incluir únicamente aquellas situaciones en las que consideremos que sea el complemento imprescindible. La edad gestacional óptima en que debe realizarse, si bien en general se plantea alrededor de las 30-32 semanas, debe ser determinada por el problema específico detectado por la situación clínica y el resultado de la neurosonografía.

A modo de orientación planteamos las situaciones que se presentan en la clínica con mayor frecuencia:

- Anomalías de pronóstico incierto/desfavorable
- Ventriculomegalia  $\geq 15$  mm/progresiva
- Anomalías de la fosa posterior
- Quistes interhemisféricos polilobulados
- Porencefalia
- Hemorragia intracraneal grado III/parenquimatosa
- Criterio de microcefalia, macrocefalia severa no sindrómica
- Anomalías de pronóstico incierto/no concluyente
- Agenesia completa o parcial de cuerpo caloso
- Quiste interhemisférico multilocular, lipoma pericalloso y otras anomalías de la línea media
- Anomalía segura o sospecha de anomalía del desarrollo cortical
- Anomalías vasculares/malformaciones arteriovenosas
- Tumoración intracraneal
- Riesgo de anomalía del SNC y neurosonografía normal
- Historia familiar (hidrocefalia ligada al cromosoma X, displasia cortical global o focal, hipoplasia pontocerebelosa, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis...)

- Incidencia durante la gestación: infección confirmada por PCR-DNA en líquido amniótico, trastornos de la coagulación, episodios de riesgo hipóxico-isquémico agudo (complicaciones de la gestación monocorial-diamniótica...)
- Indicaciones fetales: rabiomas cardíacos, otras malformaciones del SNC u otros sistemas...
- Resonancia posmortem. Alternativa o complementaria a la necropsia

OPCIONAL en caso de que la neurosonografía sea subóptima o limitada por la edad gestacional, estática fetal, oligoanhydramnios, segundo-tercer gemelo, obesidad materna con índice de masa corporal (IMC)  $> 40$ , cicatrices abdominales o miomas u otras situaciones.

#### ANEXO 5. Referencias de las tablas de las biometrías habituales

1. Diámetro biparietal. INTERGROWTH-21st Fetal Growth Standards. By INTERGROWTH-21st. <https://intergrowth21.tghn.org/fetal-growth/>
2. Perímetro cefálico. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:126-35.
3. Perímetro cefálico orientado al diagnóstico de microcefalia. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:512-7. -- Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol* 1987;69:908-10.
4. Diámetro transverso del cavum septi pellucidi. Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:549-53.
5. Atrio de los ventrículos laterales. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: The width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988;169:711-4.
6. Atrias anteriores ventrículos laterales. Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. *Acta Paediatrica* 2008;97:738-44. -- Brouwer MJ, De Vries LS, Groenendaal F, Koopman C, Pistorius LR, Mulder EJ, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. *Radiology* 2012;262:224-33.
7. Tercer ventrículo. Sari A, Ahmetoglu A, Dinc H, Saglam A, Kurtoglu U, Kandemir S, et al. Fetal biometry: Size and configuration of the third ventricle. *Acta Radiol* 2005;6:631-5.
8. Espacio subaracnoideo. Malinger G, Lerman-Sagie T, Achiron R, Lipitz S. The subarachnoid space: Normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn* 2000;20:890-3.
9. Biometría general del cuerpo caloso. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR A J Roentgenol* 1993;161:1041-13.
10. Biometrías del cuerpo caloso, longitud, grosor. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum. Cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343-7.
11. Grosor del cuerpo caloso. Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R, Schreiber L, Hermann G, Lev D, et al. Thick fetal corpus callosum: An ominous sign? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:55-61.
12. Diámetro transverso del cerebelo. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Pezzullo JC, Osho JA, Abufalia O. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 32-7.
13. Área y circunferencia de los hemisferios cerebelosos. Sherer DM,

- Sokolovski M, Dalloul M, Pezzullo JC, Osho JA, Abulafia O. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:32-7.
14. Biometrías del vermis del cerebelo. Altura. Malinge G, Lerman-Sagie T, Waternberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: Normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn* 2001;21:687-92.
  15. Tronco cerebral y protuberancia. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Kraiden K, Cohen-Sacher B, Bar J, Malinge G. The fetal vermis, pons and brainstem: Normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:757-62. -- Mirlesse V, Courtiol C, Althuser M; CFEF (Collège français d'échographie foetale), Duyme M. Ultrasonography of the fetal brainstem: A biometric and anatomical, multioperator, cross-sectional study of 913 fetuses of 21-36 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2010;30:739-45.
  16. Profundidad de las cisuras básicas. Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:693-9.
  17. Quiasma óptico. Viñals F, Ruiz P, Correa F, Gonçalves Pereira P. Two-dimensional visualization and measurement of the fetal optic chiasm: Improving counseling for antenatal diagnosis of agenesis of the septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:733-8.
  18. Nervio óptico. Haratz KK, Melcer Y, Leibovitz Z, Feit H, Lerman-Sagie T, Lev D, et al. Ultrasound Nomograms of the Fetal Optic Nerve Sheath Diameter. *Ultraschall Med* 2019;40:476-80.
  19. Doppler arteria cerebral media. PSV entre 12-20 semanas. Tongsong T, Wanapirak C, Supatra S, Tongprasert F, Srisupundit K. Middle cerebral artery peak systolic velocity of healthy fetuses in the first half of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2007;26:1013-7.
  20. Doppler arteria cerebral media. PSV entre 19-40 semanas. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
  21. Diámetro órbitas y distancias interorbitarias. Trout T, Budorick NE, Pretorius DH, McGahan JP. Significance of orbital measurements in the fetus. *J Ultrasound Med* 1994;13:937-43. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1988, págs. 81-98.
  22. Evaluación del cono medular. Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Comas C. Prenatal evaluation of the fetal medullaris on a routine scan. *Fetal Diagn Ther* 2016;39:113-6.
- Referencias de las tablas de la evolución biométrica y morfológica de otras estructuras intracraneales**
23. Morfología y ratio del cavum septi pellucidi. Karl K, Esser T, Helling KS, Chaoui R. Cavum septi pellucidi (CSP) ratio: A marker for partial agenesis of the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:336-41.
  24. Distancia tálamo-occipital. Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. *Acta Paediatrica* 2008;97:738-44.
  25. Evaluación fosa posterior. Ángulos tronco-vermis-tentorio. Volpe P, Contro E, De Musso F, Ghi T, Farina A, Tempesta A, et al. Brainstem-vermis and brainstem-tentorium angles allow accurate categorization of fetal upward rotation of cerebellar vermis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:632-5. -- Ghi T, Contro E, De Musso F, Farina A, Conturso R, Bonasoni P, et al. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: Brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Prenat Diagn* 2012;32:440-3.
  26. Índice del cuarto ventrículo. Haratz KK, Shulevitz SL, Leibovitz Z, Lev D, Shalev J, Tomarkin M, et al. Fourth ventricle index: Sonographic marker for severe fetal vermian dysgenesis/agenesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:390-5.
  27. Edad gestacional de visualización de las cisuras básicas. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:706-15.
  28. Edad gestacional de la visualización de las cisuras y surcos. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinge G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: A longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:494-502.
  29. Estimación subjetiva de la evolución de la cisura de Silvio. Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: A subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:44-9. -- Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, De Vries L, Manten G, Mulder E, et al. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: A longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:700-8. -- Guibaud L, Selleret L, Larroche JC, Buenerd A, Alias F, Gaucherand P, et al. Abnormal Sylvian fissure on prenatal cerebral imaging: Significance and correlation with neuropathological and postnatal data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:50-60.
  30. Evaluación surcos olfatorios. Acanfora MM, Stirnemann J, Marchitelli G, Salomon LJ, Ville Y. Ultrasound evaluation of development of olfactory sulci in normal fetuses: A possible role in diagnosis of CHARGE syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:181-4.
  31. Identificación del quiasma óptico. Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E. Assessment of fetal optic chiasm: An echoanatomic and reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:727-32.
  32. Sistemática de la visualización del quiasma óptico. Alonso I, Azumendi G, Romero M, Andérica JR, Herrero JR, Azumendi P, et al. Fetal optic chiasm: Three steps for visualization and measurement on routine transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:135-6.
  33. Localización del cono medular. Robbin ML, Filly RA, Goldstein RB. The normal location of the fetal conus medullaris. *J Ultrasound Med* 1994;13:541-6.
- Referencias de las biometrías de la cara**
34. Distancias orbitarias e interorbitarias. Trout T, Budorick NE, Pretorius DH, McGahan JP. Significance of orbital measurements in the fetus. *J Ultrasound Med* 1994;13:937-43.
  35. Estimación de micrognatia y retrognatia. Rotten D, Levallant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: A 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:122-30. Paladini D, Tiziana M, Teodoro A, Lamberti A, Tremolaterra F, Martinelli P. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: The jaw index. *Obstet Gynecol* 1999;93:382-6.
  36. Longitud de la oreja fetal en relación la edad gestacional y al DBP. Yeo L, Guzman ER, Ananth CV, Walters C, Day-Salvatore D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal aneuploidy by sonographic ear length. *J Ultrasound Med* 2003;22:565-76.
- Referencias de tablas de las biometrías habituales por resonancia magnética**
37. Gareil C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G. Fetal MRI: Normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 2003;19:422-5.
  38. Parazzini C, Righini A, Rustico M, Consonni D, Triulzi F. Prenatal magnetic resonance imaging: Brain normal linear biometric values below 24 gestational weeks. *Neuroradiology* 2008;50:877-83.
  39. Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, Armoogum P, Oury JF, Cabrol D, et al. Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: New reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:173-81.

**BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS****Bibliografía**

1. Malinger G, Lerman-Sagie T, Waternberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman M. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:51-6.
2. ISUOG. Sonographic examination of the fetal central nervous system: Guidelines for performing the "basic examination" and the "fetal neurosonogram". *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109-16.
3. Guía sistemática de la exploración ecográfica del segundo trimestre. [https://sego.es/Guias\\_de\\_Asistencia\\_Practica#ecografia](https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#ecografia)
4. Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116-26.
5. NHS fetal anomaly screening programme handbook. NHS FASP Programme August 2018.
6. ASUM. Australasian Society for Ultrasound in Medicine. Guidelines for the performance of second (Mid) trimester ultrasound. Adopted by Council Feb 2018.
7. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU. Practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2018;37:E13-24.
8. Viñals F, Correa F, Goncalves-Pererira PM. Anterior and posterior complexes: A step towards improving neurosonographic screening of midline and cortical anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:585-94.
9. Pistorius L, Stoutenbeek P, Groenendaal F, De Vries L, Manten G, Mulder E, et al. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: A longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:700-8.
10. Viñals F, Correa F. Proximal cerebral hemisphere: Should we continue to assume symmetry or is it time to look at it routinely? *Fetal Diagnosis and Therapy* 2016;40:79-80.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, Craig S, Norton ME. Mild fetal ventriculomegaly: Diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:B2-9.
12. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: The width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988;169:711-4.
13. Guibaud L. Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: Time for procedure standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:127-30.
14. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: The role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2015;37:179-96.
15. Rizzo G, Capponi A, Persico N, Ghi T, Nazzaro G, Boito S, et al. CNS+ software for automatically imaging axial, sagittal, and coronal planes of normal and abnormal second-trimester fetal brains. *J Ultrasound Med* 2016;35:2263-72.
16. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;2:72-4.
17. Morel B, Friszer S, Jouannic JM, Ducou Le Pointe H, Blondiaux E, Garel C. Prenatal sacral anomalies leading to the detection of associated spinal cord malformations. *Fetal Diagn Ther* 2017;42:294-301.
18. Milani HJF, Barreto EQS, Chau H, To NH, Moron AF, Meagher S, et al. Prenatal diagnosis of closed spina bifida: Multicenter case series and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;6:1-7.
19. Mottet N, Saada J, Jani J, Martin A, Riethmuller D, Zerah M, et al. Sonographic evaluation of fetal conus medullaris and filum terminale. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:224-30.
20. Rodríguez MA, Prats P, Muñoz A, Rodríguez I, Comas C. Sonographic evaluation of the fetal conus medullaris. *Prenat Diagn* 2014;34:1111-4.
21. Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Comas C. Prenatal evaluation of the fetal conus medullaris on a routine scan. *Fetal Diagn Ther* 2016;39:113-6.
22. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, Devoto JC, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: From intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst* 2017;33:1083-99.
23. Micu R, Chicea AL, Bratu DG, Nita P, Nemeti G, Chicea R. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of open spina bifida. *Med Ultrason* 2018;20:221-7.
24. Sari A, Ahmetoglu A, Dinc H, Saglam A, Kurtoglu U, Kandemir S, et al. Fetal biometry: Size and configuration of the third ventricle. *Acta Radiol* 2005;6:631-5.
25. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Pezzullo JC, Osho JA, Abufalia O. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:32-7.
26. Haratz KK, Shulevitz SL, Leibovitz Z, Lev D, Shalev J, Tomarkin M, et al. Fourth ventricle index: Sonographic marker for severe fetal vermian dysgenesis/agenesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:390-5.
27. Pilu G, Tani G, Carletti A, Malaigia S, Ghi T, Rizzo N. Difficult early sonographic diagnosis of absence of the fetal septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:70-2.
28. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:42-9.
29. Alonso I, Azumendi G, Romero M, Andérica JR, Herrero JR, Azumendi P, et al. Fetal optic chiasm: Three steps for visualization and measurement on routine transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:135-6.
30. Viñals F, Ruiz P, Correa F, Gonçalves Pereira P. Two-dimensional visualization and measurement of the fetal optic chiasm: Improving counseling for antenatal diagnosis of agenesis of the septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:733-8.
31. Haratz KK, Melcer Y, Leibovitz Z, Feit H, Lerman-Sagie T, Lev D, et al. Ultrasound nomograms of the fetal optic nerve sheath diameter. *Ultraschall Med* 2019;40:476-80.
32. Tongsong T, Wanapirak C, Supatra S, Tongprasert F, Srisupundit K. Middle cerebral artery peak systolic velocity of healthy fetuses in the first half of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2007;26:1013-7.
33. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
34. Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. *Acta Paediatrica* 2008;97:738-44.
35. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum. Cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343-7.
36. Malinger G, Lerman-Sagie T, Achiron R, Lipitz S. The subarachnoid space: Normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn* 2000;20:890-3.
37. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR A J Roentgenol* 1993;161:1041-3.
38. Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R, Schreiber L, Hermann G, Lev D, et al. Thick fetal corpus callosum: An ominous sign? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:55-61.
39. Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Waternberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: Normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn* 2001;21:681-92.
40. Mirlesse V, Courtiol C, Althuser M; CFEF (Collège français d'échographie foetale), Duyme M. Ultrasonography of the fetal brainstem: A biometric and anatomical, multioperator cross-sectional study of 913 fetuses of 21-36 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2010;30:739-45.
41. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Krajdem K, Lev D, Cohen-Sacher B, Bar J, et al. The fetal vermis, pons and brainstem: Normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:757-66. 39
42. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Development of fetal gyri, sulci and fissures: A transvaginal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:222-8.
43. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic

- developmental milestones of the fetal cerebral cortex: A longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:494-502.
44. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayati D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: Review of fetal cerebral sulcal development. *Radiographics* 2006;26:389-405.
  45. Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:693-9.
  46. Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, De Vries L, Manten G, Mulder E, et al. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: A longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:700-8.
  47. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:706-15.
  48. Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: A subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:44-9.
  49. HGSA/RANZCOG Joint Committee on Prenatal Diagnosis and Screening. Prenatal screening for fetal genetic or structural conditions. (C-Obs 60). March 2018.
  50. Trout T, Budorick NE, Pretorius DH, McGahan JP. Significance of orbital measurements in the fetus. *J Ultrasound Med* 1994;13:937-43.
  51. Mak ASL, Leung KY. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalities. *Ultrasonography* 2018;38:13-24.
  52. Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G, Araujo Junior E. Craniosynostosis: Prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance. *Med Ultrason* 2016;18:378-85.
  53. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 1995;195:677-84.
  54. Bergé SJ, Plath H, Van de Vondel PT, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern JJ, et al. Fetal cleft lip and palate: Sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:422-31.
  55. Nicolaidis KH, Salvesen DR, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal facial defects: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:1-9.
  56. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated anomalies in cases with anotia and microtia. *Eur J Med Genet* 2016;59:607-14.
  57. Ashwal E, Achiron A, Gilboa Y, Berkenstadt M, Rosner M, Achiron R. Prenatal ultrasonographic diagnosis of cataract: In utero manifestations of cryptic disease. *Ultraschall Med* 2018;39:213-8.
  58. De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Pistorius LR, Tromp E, Bilardo CM. The fetal profile line: A proposal for a sonographic reference line to classify forehead and mandible anomalies in the second and third trimester. *Prenat Diagn* 2012;32:797-802.
  59. De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Manten GT, Tromp E, Bilardo CM. Maxilla-nasion-mandible angle: A new method to assess profile anomalies in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:562-9.
  60. Rotten D, Levallant JM, Martínez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: A 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:122-30.
  61. Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: Angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:166-9.
  62. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: The 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:12-8.
  63. Platt LD, Devore GR, Pretorius DH. Improving cleft palate/ cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography: The "flipped face" view. *J Ultrasound Med* 2006;25:1423-30. 40
  64. Martínez Ten P, Perez Pedregosa J, Santacruz B, Adiego B, Barron E, Sepulveda W. Three-dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: "Reverse face", "flipped face" or "oblique face". Which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:399-406.
  65. Wilhelm I, Borgers H. The "equals sign": A novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:439-44.
  66. Wong HS, Tait J, Pringle KC. Examination of the secondary palate on stored 3D ultrasound volumes of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:407-11.
  67. Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three dimensional extended imaging. *Prenat Diagn* 2007;27:722-9.
  68. Yeo L, Guzman ER, Ananth CV, Walters C, Day-Salvatore D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal aneuploidy by sonographic ear length. *J Ultrasound Med* 2003;22:565-76.
  69. Pilu G, Ghi A, Segata M, Perolo A, Rizzo N. Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:233-345.
  70. Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Giuliano A. Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:162-8.
  71. Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohli J, Pellicer A, Serra V. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: Potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:503-8.
  72. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenatal Diagn* 2009;29:326-39.
  73. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Aiello E, Mammarella S, et al. An algorithm based on OmniView technology to reconstruct sagittal and coronal planes of the fetal brain from volume datasets acquired by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:158-64.
  74. Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Strock I, Tsybmal T, Lenchner E, et al. Basic as well as detailed neurosonograms can be performed by offline analysis of three-dimensional fetal brain volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:20-5.
  75. Salman MM, Twining P, Mousa H, James D, Momtaz M, Aboulghar M, et al. Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume datasets in the diagnosis of fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:165-9.
  76. Rizzo G, Aiello E, Elena Pietrolucci M, Arduini D. The feasibility of using 5D CNS software in obtaining standard fetal head measurements from volumes acquired by three-dimensional ultrasonography: Comparison with two-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2217-22.
  77. Rizzo G, Pietrolucci ME, Capece G, Cimmino E, Colosi E, Ferrentino S, et al. Satisfactory rate of postprocessing visualization of fetal cerebral axial, sagittal, and coronal planes from three-dimensional volumes acquired in routine second-trimester ultrasound practice by sonographers of peripheral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1071-6. 6.2.

### Lecturas recomendadas

78. Arteaga M, García I, editores. Embriología humana y biología del desarrollo. 2ª ed. México: Panamericana; 2017.
79. Carlson BM, editor. Embriología humana y biología del desarrollo. 3ª ed. Madrid: Elsevier España; 2005.
80. Copel J, D'Alton ME, Feltovich H, Gratacos E, Odibo AO, Platt L, Tutschek B. Obstetric imaging: Fetal diagnosis and care. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
81. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS, editors. Williams Obstetricia. 24 ed. Madrid: McGraw Hill Education; 2015.
82. Chen H, editor. Atlas of genetic diagnosis and counseling. 3th ed. New York: Springer-Verlag; 2017. 41
83. Felten DL, O'Banion MK, Summo Maida M, editors. Netter's atlas of neuroscience. 3th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
84. Griffiths PD, Morris J, Larroche JC, Reeves M, editors. Atlas of fetal and postnatal brain. Philadelphia: Mosby; 2010.
85. Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors. Smith's recognizable patterns of human malformation. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.
86. Milunsky A, Milunsky JM, editors. Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, prevention, and treatment. 7th ed. Hoboken, (NJ): John Wiley and Sons, Inc.; 2015.
87. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G, editors. Diagnostic imaging of fetal anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams and

- Wilkins; 2003.
88. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies: Differential diagnosis and prognostic indicators. 2nd es. London: CRC Press; 2014.
  89. Sadler TW. Langman: embriología médica. 13ª ed. Madrid: Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health; 2016
  90. Stevenson DK, Benitz WE, Sunshine P, Hintz SR, Druzin ML, editors. Fetal and neonatal brain injury. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
  91. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD, editors. Human malformations and related anomalies (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. Ney York: Oxford University Press USA; 2015.
  92. Timor-Tritsch I, Monteagudo A, Pilu G, Malinger G. Ultrasonography of the prenatal brain. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2012.
  93. Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, De Vries LS, Du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman J, editors. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2017.

### **VÍDEOS; INSTRUCCIONES PARA LA VISUALIZACIÓN**

Para ver los vídeos referenciados en esta GAP es necesario descargar el archivo pdf al dispositivo desde el que esté consultando el documento. Una vez abierto este pdf la referencia a cada vídeo funciona como un botón de enlace a la página web de la SEGO donde podrá reproducirlos.