



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo S

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 127 **Comparación de la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México**
Sebastián Carranza Lira, Cinthia Ivel Sandoval Hernández
- 133 **Paridad y menarquia como factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas**
Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola, José Fernando Velasco Chávez, José Guillermo Rivera Martínez, Rafael Natividad Nieva de Jesús, Luis Álvaro Valdez Jiménez
- 140 **Resultados perinatales luego del diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal**
Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan de León Luis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 146 **Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. Evidencias clínicas de su empleo**
José Luis Neyro, María Jesús Cancelo, Santiago Palacios

CASOS CLÍNICOS

- 158 **Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos**
Nuria López Velasco, Laura Sotillo Mallo, Begoña Martínez Montoro, María de la Calle Fernández Miranda
- 163 **Extirpación laparoscópica de mioma intestinal primario**
Cristina González Benítez, Ignacio Zapardiel, Alicia Hernández Gutiérrez, Javier DeSantiago García
- 166 **Pseudoaneurisma de arteria uterina después de una cesárea**
Beatriz Rojas Pérez Ezquerro, Belén Carazo Hernández, Teresa Arribas Marco, Lorena Guardia Dodorico

HACE 55 AÑOS

- 171 **Comisurotomía mitral durante el embarazo. Un caso clínico**
Juan Rodríguez Argüelles

Indizada en: Index Medicus, ARTEMISA, Índice Médico Latinoamericano, LILACS, Medline.

EDITADA POR LA FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.

FUNDADA POR LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN 1945



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 81, número 3, marzo 2013

CONTENIDO

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo S

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 127 Comparación de la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México**
Sebastián Carranza Lira, Cinthia Ivel Sandoval Hernández
- 133 Paridad y menarquia como factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas**
Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola, José Fernando Velasco Chávez, José Guillermo Rivera Martínez, Rafael Natividad Nieva de Jesús, Luis Álvaro Valdez Jiménez
- 140 Resultados perinatales luego del diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal**
Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan de León Luis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 146 Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. Evidencias clínicas de su empleo**
José Luis Neyro, María Jesús Cancelo, Santiago Palacios

CASOS CLÍNICOS

- 158 Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos**
Nuria López Velasco, Laura Sotillo Mallo, Begoña Martínez Montoro, María de la Calle Fernández Miranda
- 163 Extirpación laparoscópica de mioma intestinal primario**
Cristina González Benítez, Ignacio Zapardiel, Alicia Hernández Gutiérrez, Javier DeSantiago García
- 166 Pseudoaneurisma de arteria uterina después de una cesárea**
Beatriz Rojas Pérez Ezquerro, Belén Carazo Hernández, Teresa Arribas Marco, Lorena Guardia Dodorico

HACE 55 AÑOS

- 171 Comisurotomía mitral durante el embarazo. Un caso clínico**
Juan Rodríguez Argüelles

CONTENT

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo S

ORIGINAL ARTICLES

- 127 Comparison of the frequency and magnitude of the vasomotor symptoms in premenopausal and postmenopausal women from Mexico City**
Sebastián Carranza Lira, Cinthia Ivel Sandoval Hernández
- 133 Parity and menarche as risk factors of osteoporosis in postmenopausal Mexican women**
Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola, José Fernando Velasco Chávez, José Guillermo Rivera Martínez, Rafael Natividad Nieva de Jesús, Luis Álvaro Valdez Jiménez
- 140 Perinatal outcome after prenatal diagnosis of intra-abdominal umbilical vein varix**
Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan de León Luis

REVIEW ARTICLE

- 146 Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use**
José Luis Neyro, María Jesús Cancelo, Santiago Palacios

CLINICAL CASES

- 158 Twin pregnancy discordant for trisomy 13: three cases**
Nuria López Velasco, Laura Sotillo Mallo, Begoña Martínez Montoro, María de la Calle Fernández Miranda
- 163 Laparoscopic removal of primary intestinal fibroid**
Cristina González Benítez, Ignacio Zapardiel, Alicia Hernández Gutiérrez, Javier DeSantiago García
- 166 Pseudoaneurysm of the uterine artery after cesarean delivery**
Beatriz Rojas Pérez Ezquerro, Belén Carazo Hernández, Teresa Arribas Marco, Lorena Guardia Dodorico

55 YEARS AGO

- 171 Mitral comisurotomy during pregnancy. A clinical case**
Juan Rodríguez Argüelles



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 81, número 3, mars 2013

CONTENU

EDITORIAL_____

Carlos Fernández del Castillo S

ARTICLES ORIGINAUX_____

- 127 Comparaison de la fréquence et l'ampleur des symptômes vasomoteurs chez les femmes mexicaines pré et post-ménopausique avérée de la ville de Mexico**
Sebastián Carranza Lira, Cinthia Ivel Sandoval Hernández
- 133 Parité et plus comme facteurs de risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées mexicaines**
Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola, José Fernando Velasco Chávez, José Guillermo Rivera Martínez, Rafael Natividad Nieva de Jesús, Luis Álvaro Valdez Jiménez
- 140 Résultats périnataux après le diagnostic échographique prénatal de varice veine ombilicale de l'intra-abdominale**
Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan de León Luis

ARTICLE REVIEW_____

- 146 L'inhibition de RANK-L dans la physiopathologie de l'ostéoporose. Les preuves cliniques de leur emploi**
José Luis Neyro, María Jesús Cancelo, Santiago Palacios

CAS CLINIQUES_____

- 158 Grossesse gémellaire avec un fœtus avec syndrome de Patau (trisomie 13): trois études de cas**
Nuria López Velasco, Laura Sotillo Mallo, Begoña Martínez Montoro, María de la Calle Fernández Miranda
- 163 Prélèvement n° de mioma intestinale primaire**
Cristina González Benítez, Ignacio Zapardiel, Alicia Hernández Gutiérrez, Javier DeSantiago García
- 166 Pseudoanéurisme artère utérine après une césarienne**
Beatriz Rojas Pérez Ezquerra, Belén Carazo Hernández, Teresa Arribas Marco, Lorena Guardia Dodorico

IL YA 55 ANS_____

- 171 Comisurotomía mitral durante a gravidez. Um caso clínico**
Juan Rodríguez Argüelles

CONTEÚDO

EDITORIAL_____

Carlos Fernández del Castillo S

ARTIGOS ORIGINAIS_____

- 127 Comparação da frequência e magnitude dos sintomas vasomotores em mulheres na pré-e pós-menopausa em Cidade do México**
Sebastián Carranza Lira, Cinthia Ivel Sandoval Hernández
- 133 Paridade e menarca como fatores de risco para a osteoporose em pormenopáusicas mexicanas**
Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola, José Fernando Velasco Chávez, José Guillermo Rivera Martínez, Rafael Natividad Nieva de Jesús, Luis Álvaro Valdez Jiménez
- 140 Resultados perinatais após o diagnóstico de ultra-som pré-natal de varizes veia do cordão umbilical do intra-abdominal**
Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan de León Luis

ARTIGO DE REVISAO_____

- 146 A inibição da RANK-L na patofisiologia da osteoporose. Evidência clínica de seu emprego**
José Luis Neyro, María Jesús Cancelo, Santiago Palacios

CASOS CLINICOS_____

- 158 Gestação gemelar com um feto com Síndrome de Patau (trisomia 13): relato de três**
Nuria López Velasco, Laura Sotillo Mallo, Begoña Martínez Montoro, María de la Calle Fernández Miranda
- 163 Remoção laparoscópica de miomas intestinal primária**
Cristina González Benítez, Ignacio Zapardiel, Alicia Hernández Gutiérrez, Javier DeSantiago García
- 166 Pseudo-aneurisma da artéria uterina após cesariana**
Beatriz Rojas Pérez Ezquerra, Belén Carazo Hernández, Teresa Arribas Marco, Lorena Guardia Dodorico

HÁ 55 ANOS_____

- 171 Comisurotomía mitral Pendant l'embarazo. Un cas clinique**
Juan Rodríguez Argüelles



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2013

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 1,300.00
Personal:	\$ 1,150.00
Ejemplares publicados:	\$ 150.00

En el extranjero

Institucional (multireaders):	US\$ 170.00
Personal:	US\$ 165.00

***La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año**
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor: Dr. Carlos Fernández del Castillo S.

Ginecología y Obstetricia de México. Nueva York 38, colonia Nápoles, México 03810 DF. Teléfono: 5523-1664.

Registro ante la Dirección General de Correos 0540167 y de características 228241116.

Realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). José Martí 55, México 11800 DF. Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947.

Impresa en: Grupo Art Graph, Querétaro, Qro. Tel.: (442) 2208969

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5682-4823 directo y 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
E-mail: revista@femecog.org.mx

Publicidad

Georgina González Tovar
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Celular: 044-55-1825-0224
E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Publicidad

Alejandra Nieto Sánchez
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Nextel: 1088-40-60
E-mail: anieto@nietoeditores.com.mx

Cantidad de ejemplares impresos: 5,500

Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto

Diagramación: Elidé Morales del Río



Editada por la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología
Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

COEDITORES ASOCIADOS

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*

Dr. Armando Torres Ramírez*

Dr. Estanislao Díaz Barriga*

Dr. Manuel Álvarez Navarro*

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Víctor Espinosa de los Reyes

Dr. Juan Rodríguez Argüelles

Dr. Carlos Mac Gregor SN

Dr. Samuel Karchmer K

Dr. Efraín Vázquez Benítez

Dr. Roberto Ahued Ahued

Dr. José Antonio Sereno Coló

Dr. Javier Santos González

Dr. Jesús Leal del Rosal

Dr. René Bailón Uriza

Dr. Alberto Kably Ambe

COMITÉ DE REVISIÓN POR PARES PARA EL AÑO 2013

Dra. Judith Ablanado Aguirre (Región I)

Dr. Manuel Álvarez Navarro (Región I)

Dr. Carlos Aranda Flores (Región I)

Dr. Aquiles R Ayala Ruíz (Región I)

Dr. Luis Alberto Barrera González (Región VII)

Dr. Francisco Bernárdez Zapata (Región I)

Dr. Herman Brandt (Región I)

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz (Región IV)

Dr. Rafael G Buitrón García F (Región I)

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar (Región III)

Dr. Francisco Cabral Castañeda (Región I)

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón (Región VI)

Dr. Ernesto Castelazo Morales (Región I)

Dr. Cuauhtémoc Celis González (Región I)

Dr. Pedro Coronel Brizio (Región VI)

Dr. Salvador de la Maza Labastida (Región IV)

Dr. Paolo Di Castro Stringher (Región I)

Dr. Guillermo Díaz Barreiro Palencia (Región I)

Dr. Sergio Fajardo Dueñas (Región V)

Dr. Carlos Félix Arce (Región IV)

Dr. Óscar Flores Carreras (Región V)

Dr. Ángel García Alonso (Región I)

Dr. Ranferi Gaona Arreola (Región I)

Dr. Fernando Gasque López (Región VII)

Dr. Salvador Gaviño Ambríz (Región I)

Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Región I)

Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea (Región I)

Dra. Adriana González del Ángel (Región I)

Dra. Patricia Grether González (Región I)

Dr. Pablo Gutiérrez Escoto (Región I)

Dr. Marcelino Hernández Valencia (Región I)

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz (Región I)

Dr. Francisco Ibarguengoitia Ochoa (Región I)

Dr. Valentín Ibarra Chavarría (Región I)

Dr. Sebastián Iris de la Cruz (Región I)

Dr. Alberto Kably Ambe (Región I)

Dr. Jorge Kunhardt Rasch (Región I)

Dr. Roger Lara Ricalde (Región I)

Dra. María Teresa Leis Márquez (Región I)

Dra. Josefina Lira Plascencia (Región I)

Dr. Jesús Lozano de la Garza (Región IV)

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (Región I)

Dra. Dora Gilda Mayén Molina (Región I)

Dr. Reynaldo Milla Villeda (Región III)

Dr. José de Jesús Montoya Romero (Región III)

Dr. José Antonio Moreno Sánchez (Región I)

Dr. David Antonio Nava Muñoz (Región II)

Dr. Eduardo S Neri Ruz (Región I)

Dr. José Niz Ramos (Región I)

Dr. Arturo Novoa Vargas (Región I)

Dr. Norberto Plascencia Moncayo (Región VI)

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez (Región I)

Dr. Segismundo Rodríguez Rodríguez (Región I)

Dr. José Antonio Ruiz Moreno (Región I)

Dr. Carlos Salazar López Ortiz (Región I)

Dr. Carlos Sánchez Basurto (Región I)

Dr. Álvaro Santibáñez Morales (Región I)

Dr. Luis Senties Cortina (Región I)

Dr. Claudio Serviere Zaragoza (Región I)

Dr. Luis Simón Pereira (Región I)

Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (Región V)

Dr. Gilberto Tena Alavez (Región I)

Dr. Rubén Tlapanco Barba (Región I)

Dr. Pedro Tonda Ribo (Región IV)

Dr. Emigdio Torres Farías (Región V)

Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez (Región V)

Dra. Patricia Velázquez Castellanos (Región V)

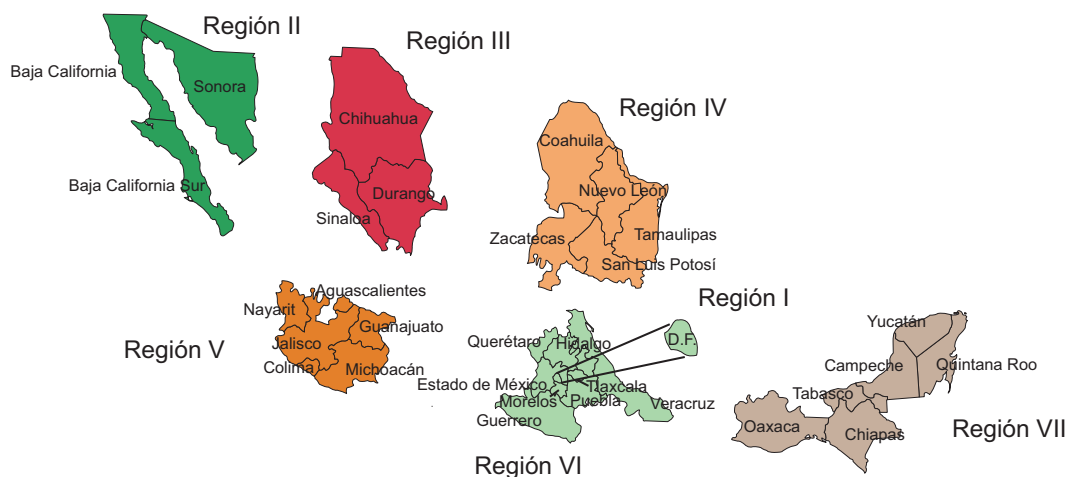
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)

Dr. Armando Vera Torres (Región V)

Dr. Manuel Villalobos Román (Región I)

Dr. Antonio Zaldívar Neal (Región I)

*SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, A.C. (AMERBAC) Y MIEMBROS DE LA WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).



Agrupaciones federadas

Región	Región
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia	I
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora	II
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia	II
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Hermosillo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora	II
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua	III
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología	III
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil	III
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Delicias	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Laguna, A.C.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis Potosí, S.C.	IV
Colegio de Ginecobstetras de la Zona Sur de Tamaulipas, A.C.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo	IV
Colegio Victorense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala	IV
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León	V
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto.	V
Colegio Irapuatense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	V
Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora	V
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco	V
Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Piedad	V
Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla	VI
Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Colegio Guerrerense de Gineco-Obstetras, A.C.	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Hidalguense de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro.	VI
Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Zona Norte del Estado de Guerrero, A.C.	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco	VII
Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez	VII
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche	VII
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche	VII



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Directivo 2011-2013

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Vicepresidente

Dr. Emilio Valerio Castro
Primer Secretario Propietario

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfonso Murillo Uribe
Primer Secretario Suplente

Dra. Josefina Lira Plascencia
Segunda Secretaria Suplente

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Tesorero

Dr. Jorge Tommasi Pedraza
Subtesorero

Directores Regionales Periodo 2012-2014

Dr. Ángel García Alonso López
Región I
Dr. José Andrés Acosta Santana
Región II
Dr. Antonio Sifuentes Álvarez
Región III

Dr. Paulo Felipe Meade Treviño
Región IV
Dr. Orlando Román Cruz Toraya
Región V
Dr. Armando Martínez Ponce
Región VI

Dr. Roger Manuel Rosado López
Región VII

Afiliada a:



FLASOG
Federación Latino
Americana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecología
Fundada en 1952



FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en:

ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE CD/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Editorial

La variedad de síntomas que experimentan las mujeres al acercarse la menopausia y después de ésta ha sido motivo de múltiples estudios, algunos de ellos controvertidos, otros novedosos y los menos muy reveladores. Hemos visto que existen diferencias marcadas por la cultura, escolaridad, el nivel social, la alimentación, la altura sobre el nivel del mar y otras más. El climaterio se ha convertido en una oportunidad excelente para la prevención de muchas enfermedades. En esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se incluyen tres artículos al respecto: el primero que compara la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México, el segundo que alude a la influencia de la menarquia y la paridad como factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. Y el tercero que revisa los datos fundamentales del mecanismo de inhibición del RANK-L, el principal mediador que permite la formación, supervivencia y desarrollo de los osteoclastos. Con base en los resultados de estos y otros estudios es claro que se requiere estudiar a nuestras pacientes mexicanas porque hay diferencias en relación con las sajonas y orientales por los factores raciales, genéticos, nutricionales, geográficos y los inherentes a cada grupo humano.

La notoria evolución de las técnicas ecográficas, la experiencia acumulada y los resultados de estudios que hoy pueden realizarse con éstas permiten hoy en día detectar y diagnosticar mayor cantidad de anomalías cardiovasculares antes del nacimiento. El hallazgo de una variz de la vena umbilical intra-abdominal sigue encerrando un significado incierto, con mejor pronóstico en casos aislados.

Después del diagnóstico debe realizarse una evaluación ecográfica exhaustiva, controles ecográficos seriados y siempre que haya anomalías asociadas, determinar el cariotipo fetal. No obstante los pocos casos reportados, los resultados favorables en fetos con diagnóstico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal confirman los resultados de las series más recientes.

Hace 55 años, el doctor Juan Rodríguez Argüelles publicó en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO su experiencia en la atención de un caso de comisurotomía mitral durante el embarazo, en donde señalaba que: “El manejo de la embarazada cardiaca constituye todavía uno de los más grandes problemas en la Obstetricia moderna. La incidencia con que esta complicación del embarazo se presenta oscila entre 1.12 y 2.3%, según diversos autores. En la actualidad las cifras de mortalidad materna por padecimientos del corazón parecen aumentar debido al marcado descenso en la mortalidad por otras causas como: toxemia, hemorragia o infección.

“El cambio circulatorio más importante durante el embarazo es el aumento del débito cardíaco, éste se eleva por encima del nivel normal a partir del tercer mes y sube progresivamente para alcanzar cifras máximas de 50 por ciento por arriba de las normales. Se creía (hasta 1936) que el débito cardíaco alcanzaba su máximo al término del embarazo... Actualmente todos los autores están de acuerdo en que el débito cardíaco retorna a niveles casi normales en las últimas semanas del embarazo.”

Carlos Fernández del Castillo S

NIVEL DE EVIDENCIA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO utiliza los siguientes niveles de evidencia para clasificar los artículos, con base en la fuerza y complejidad de la metodología aplicada por los investigadores.

I. Estudios clínicos controlados y aleatorizados, con homogeneidad e intervalo de confianza estrecho o metanálisis

Protocolos de investigación con definición de mecanismos de control que operen antes y durante el desarrollo de la fase experimental con el objeto de salvaguardar la seguridad del sujeto de experimentación. La aleatorización reduce los sesgos que aparecen en los estudios de observación e implica asignar los sujetos de estudio a grupos similares y que los tratamientos que reciban puedan compararse objetivamente. El intervalo de confianza debe reducir al mínimo la imprecisión de las estimaciones puntuales.

II-1. Estudios clínicos controlados pero sin aleatorización

Ensayos que se inician con la formulación de una hipótesis que defina claramente la variable independiente (intervención) y la manipulación que el investigador hará de dicha variable. Se requiere definir las potenciales variables dependientes y los procedimientos de control y vigilancia de estas variables, incluidos los posibles efectos adversos. Definen el tiempo de duración del experimento, las potenciales fuentes de sesgo y las precisiones de carácter ético pertinentes. Puesto que carece de aleatorización la posibilidad de sesgo aumenta.

II-2. Estudios de cohorte o caso-control, preferentemente multicéntricos, o consensos

Implican seguir grupos de sujetos en el tiempo, con dos propósitos primarios: descriptivo, típicamente para describir la incidencia de ciertos sucesos en el tiempo; y analítico, para analizar asociaciones entre exposición y resultados. Estos estudios comparan un resultado en particular (como el cáncer cérvico-uterino) en grupos de pacientes con similitudes en muchos aspectos, pero que se diferencian por una cierta característica (por ejemplo, mujeres que fuman comparadas con las que no fuman); el seguimiento es a largo plazo con vigilancia cuidadosa de la influencia de factores de riesgo. Los estudios de caso-control comienzan con la identificación de pacientes con la enfermedad (u otro resultado) de interés, y un grupo apropiado de individuos sin la enfermedad (controles), los compara a ambos: los que tienen la enfermedad en estudio (casos) y un grupo muy similar de personas sin la enfermedad (controles).

II-3. Estudio de observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos

Son el relato o comunicación de lo que se ha observado sin la aplicación de alguna metodología reconocida y sin algún tipo de control, como las observaciones de eficacia de algún fármaco, sin la correspondencia de comparación. Son la comunicación de un caso que, simplemente, se agrega a la lista de los ya reportados.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos

Son opiniones de expertos, sin valoración crítica explicable o, simplemente, basados en la fisiología. Los autores sólo reportan lo observado y lo interpretan a través de la óptica de su experiencia personal.

Comparación de la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México

Sebastián Carranza-Lira,¹ Cinthia Ivel Sandoval-Hernández²

RESUMEN

Antecedentes: la disminución de la función ovárica se manifiesta con diversos síntomas, los más frecuentes son los vasomotores, que se asocian con diversos factores.

Objetivo: describir la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México.

Material y métodos: estudio transversal, comparativo, efectuado entre julio de 2011 y febrero de 2012. A todas las pacientes, a partir de los 35 años de edad, se les realizó somatometría y aplicó un cuestionario para evaluar el estado menopáusico, grado de escolaridad, intensidad y frecuencia de los síntomas vasomotores (bochornos y sudoraciones) en el lapso de una semana. El tamaño de la muestra se calculó con intervalo de confianza de 99% y potencia de 80%, con frecuencia de síntomas de 55 y 85% en las premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente, con una relación entre ambos grupos de 1:1. Cada grupo se integró con 60 pacientes. La comparación entre los grupos para las variables continuas se realizó con la prueba de la *t* de Student para muestras independientes y para las discontinuas con χ^2 . El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: el 45% de las 144 pacientes estudiadas ($n = 65$) tuvieron síntomas vasomotores, 38% realizaba ejercicio y 50% padecía alguna enfermedad crónica. De las 79 premenopáusicas (Grupo I) 49.3% tuvieron síntomas y de las 65 posmenopáusicas, 46.1% (Grupo II). De las mujeres que tuvieron síntomas del Grupo I, todas sufrieron bochornos y 76.9% los consideraron severos; en el Grupo II, 85.1% tuvieron bochornos y 63.3% los consideraron severos.

Conclusión: los síntomas vasomotores sólo se asociaron con el tiempo transcurrido a partir de la menopausia.

Palabras clave: vasomotores, síntomas, premenopausia, posmenopausia, Ciudad de México.

ABSTRACT

Background: Decreased ovarian function is associated with several symptoms, being the more frequent the vasomotor and these are associated to several factors.

Objective: To describe the frequency and magnitude of vasomotor symptoms in premenopausal and postmenopausal women from Mexico City.

Material and methods: A comparative, cross-sectional study was carried out from July 2011 to February 2012 in which somatometry was done and a questionnaire was applied to women beginning from

35 years age, evaluating their menopausal status, educational level, occupation, vasomotor symptoms (hot-flushes and sweats), intensity, frequency and the number of days per week with symptoms. Sample size was calculated considering a confidence interval of 99%, a power of 80%, with a frequency of symptoms presentation in premenopausal women of 55% and 85% in those postmenopausal, with a relationship of 1:1, considering 60 patients in each group.

Statistical analysis: A comparison among the groups was done for continuous variables with Student *t* test for independent samples and for discontinuous variables with χ^2 , a *p* level < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Of the total population (144 women), 65 (45%) had vasomotor symptoms, 38% did physical exercise and 50% had some chronic illness. Of the 79 premenopausal women (Group I) 49% was symptomatic and of the 65 postmenopausal women, 46% (Group II). Of the symptomatic ones in the Group I, 100% presented hot-flushes and 77% considered their symptoms severe; in Group II 85% had hot-flushes and the symptoms were considered severe by 63%.

Conclusion: The vasomotor symptoms were only associated to time since menopause.

Key words: vasomotor, symptoms, premenopause, postmenopause, Mexico City.

RÉSUMÉ

Antécédents: le déclin de la fonction ovarienne se manifeste par divers symptômes, les plus courantes sont vasomotrice, associée à plusieurs facteurs.

Objectif: Décrire la fréquence et l'ampleur des symptômes vasomoteurs en pré-et post-ménopausées femmes mexicaines.

Méthodes: Etude transversale, comparative, menée entre Juillet 2011 et Février 2012. Chez tous les patients, après 35 ans, a subi anthropométriques et un questionnaire pour évaluer le statut ménopausique, le niveau d'éducation, l'intensité et la fréquence des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs) en l'espace d'une semaine. La taille de l'échantillon a été calculée intervalle de confiance de 99% et une puissance de 80%, un symptôme souvent 55 à 85% chez les femmes non ménopausées et post-ménopausées, respectivement, avec un ratio de 1:1 entre les groupes. Chaque groupe était composé de 60 patients. Les comparaisons entre les groupes pour les variables continues a été réalisée en utilisant le test *t* de Student pour échantillons indépendants pour χ^2 de base. La valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats: 45% des 144 patients étudiés (n = 65) avaient des symptômes vasomoteurs, 38% et 50% d'exercices effectués souffrait d'une maladie chronique. Parmi les symptômes pré ménopause 79 (Groupe I) et 49,3% avaient des 65 post-ménopausique, 46,1% (groupe II). Parmi les femmes qui avaient des symptômes de Groupe I, ont tous souffert de bouffées de chaleur et de 76,9% les considéraient comme grave, dans le groupe II étaient de 85,1% et 63,3% de rinçage de la forte considération.

Conclusion: Seuls les symptômes vasomoteurs associés à la durée écoulée après la ménopause.

Mots-clés: les symptômes vasomoteurs, la péri ménopause, la ménopause, la ville de Mexico.

RESUMO

Antecedentes: o declínio da função ovariana que se manifesta por vários sintomas, os mais comuns são vasomotor, associada a vários fatores.

Objetivo: descrever a frequência e magnitude dos sintomas vasomotores em pré e pós-menopausa as mulheres mexicanas.

Métodos: Estudo transversal, comparativo, realizado entre julho de 2011 e fevereiro de 2012. Em todos os pacientes, depois de 35

La disminución de la función ovárica se manifiesta con diversos síntomas; los más frecuentes son los vasomotores.^{1,2}

La menopausia sucede entre los 43.8 y 53 años de edad.³ Los factores asociados con la menopausia temprana son: bajo ingreso económico⁴ y escolaridad,³ vivir más alto que 2,000 metros sobre el nivel del mar,⁵ tener un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² y no realizar actividad física.³ En la mujer mexicana los factores de riesgo para menopausia temprana son: índice de masa corporal menor de 27 y baja escolaridad.⁶ En Latinoamérica, la prevalencia de los síntomas climatéricos se reporta entre 45 y 69%,⁴

anos de idade, sofreu antropométrico e um questionário para avaliar o estado da menopausa, o nível de educação, a intensidade ea frequência dos sintomas vasomotores (ondas de calor e suores), no espaço de uma semana. O tamanho da amostra foi calculado do intervalo de confiança de 99% e 80% de potência, frequentemente sintomas de 55% para 85 em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, respectivamente, com uma proporção de 1:1 entre os grupos. Cada grupo foi composto por 60 pacientes. As comparações entre os grupos para as variáveis contínuas foi realizada utilizando o teste t de Student para amostras independentes para χ^2 grampo. O valor de p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: 45% dos 144 pacientes estudados (n = 65) tinham sintomas vasomotores, 38% e 50% do exercício realizado estava sofrendo de uma doença crônica. Dos sintomas pré-menopausa 79 (Grupo I) e 49,3% tinham de 65 a pós-menopausa, 46,1% (Grupo II). Das mulheres que tiveram sintomas de Grupo I, todos sofreram ondas de calor e 76,9% consideraram-grave, no grupo II foram de 85,1% e 63,3% lavagem do grave considerada.

Conclusão: Somente os sintomas vasomotores associados com o tempo decorrido após a menopausa.

Palavras-chave: sintomas vasomotores, perimenopausa, menopausa, Cidade do México.

con porcentajes que difieren de un país a otro;⁷ también se ha observado que la sudoración es menor en mujeres hispanicas que en caucásicas y los bochornos son más frecuentes, pero menos intensos, en las hispanicas que en las caucásicas.⁸

Los síntomas vasomotores aumentan de manera abrupta a partir de dos años antes del último periodo menstrual y su punto máximo es en el primero después de la menstruación; 50% de las mujeres reporta síntomas vasomotores cuatro años después de la menopausia y 10% incluso 12 años después.⁹

El objetivo de este estudio fue: determinar la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres mexicanas premenopáusicas y posmenopáusicas de la Ciudad de México e investigar los factores asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, comparativo, efectuado entre julio de 2011 y febrero de 2012; se aplicó un cuestionario a mujeres de 35 años de edad y más. Todas acudieron a la consulta externa de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es un centro de referencia para la población del sureste de la Ciudad de México. Ninguna mujer tenía histerectomía ni recibía terapia hormonal. Los motivos

¹ Coordinador del Servicio de Medicina Reproductiva.

² Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira. Puente de piedra 150-422 Torre I, colonia Toriello Guerra, México 14050 DF. Correo electrónico: dr.sebastian.carranza.lira@gmail.com
Recibido: octubre 2012. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Carranza-Lira S, Sandoval-Hernández CI. Comparación de la frecuencia y magnitud de los síntomas vasomotores en mujeres pre y posmenopáusicas de la Ciudad de México. Ginecol Obstet Mex 2013;81:127-132.

de consulta de las pacientes no estaban relacionados con el climaterio. Las variables analizadas fueron: edad (años), tiempo transcurrido a partir de la menopausia (meses), embarazos, partos, cesáreas, abortos, peso (kg), talla (m), perímetro de la cintura (cm) y la cadera (cm). Se calculó el índice de masa corporal (peso/talla²) y se consideró normal cuando estuvo entre 20 y 25, sobrepeso cuando fue mayor de 25 hasta 30 y obesidad cuando fue mayor de 30. Se calculó el índice cintura-cadera (ICC, perímetro de la cintura/perímetro de la cadera) y se consideró distribución ginecoide de la grasa corporal cuando el índice fue ≤ 0.85 y la distribución androide de la grasa corporal cuando fue > 0.85 . Se analizaron otras variables como: grado máximo de escolaridad, ocupación, actividad física (cualquiera otra actividad distinta de la actividad diaria habitual), actividad intelectual (hábito de lectura, cursos, docencia, actividad profesional).

Se investigó si habían tenido o no síntomas vasomotores: bochornos y sudoración; se le pidió a la mujer que marcara la intensidad de los mismos en una escala visual análoga (EVA) de 10 cm de longitud, en la que el 0 indicaba la ausencia del síntoma y 10 la máxima intensidad del mismo. La frecuencia de los síntomas vasomotores se consideró según los días de la semana que los sufrieron.

La entrevista y recolección de datos se hicieron con base en un formato elaborado ex profeso por los investigadores a toda mujer que cumplió con los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra se calculó con un intervalo de confianza de 99%, potencia de 80%, frecuencia de síntomas en las mujeres premenopáusicas de 55% y de 85% en las posmenopáusicas, con una relación 1:1 entre los grupos, que se integraron con 60 pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación entre los grupos de las variables continuas se realizó con prueba de la t de Student para muestras independientes y para las variables discontinuas con χ^2 . El valor de p fue significativo con valores < 0.05 .

El consentimiento para participar fue verbal. El protocolo lo revisaron y aceptaron las autoridades del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social (número de registro R-2011-3606-11).

RESULTADOS

Se entrevistaron 144 mujeres; 79 en el grupo I y 65 en el grupo II. Los límites de edad fueron 35 y 85 años, con promedio de 51.5 ± 10.5 años. La población se dividió en dos grupos según su estado menopáusico: 79 eran premenopáusicas (grupo I) y 65 posmenopáusicas (grupo II) (55% en el grupo I y 45% en el grupo II).

En el grupo no dividido el índice de masa corporal fue de 29.8 ± 2.2 ; 18% dentro de lo normal, 42% con sobrepeso y 40% con obesidad, 13% tuvieron un índice cintura-cadera ≤ 0.85 y 87% > 0.85 , 19% ($n=26$) eran intelectualmente activas y 38% ($n=51$) realizaban algún tipo de ejercicio físico de manera regular; 51% tenían algún tipo de enfermedad crónica; la más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica (41%) y la diabetes mellitus (25%).

El 45% ($n=65$) de toda la población tuvo síntomas vasomotores. La mayor proporción de mujeres sintomáticas estuvo en los límites de 45 y 50 y de 51 y 55 años ($p < 0.02$). (Cuadro 1)

Cuadro 1. Síntomas por grupo de edad

Grupo de edad	Con síntomas		Asintomáticas	
	n	%	n	%
35-40	5	7.7	13	16.7
41-45	13	20.0	17	21.8
45-50	18	27.7	9	11.5
51-55	13	20.0	5	6.4
56-60	5	7.7	8	10.3
61-65	4	6.2	8	10.3
66-70	3	4.6	7	9.0
71-75	4	6.2	11	14.1

$p < 0.02$.

Al comparar los grupos, en el grupo I, 48% tuvieron síntomas vasomotores y en el grupo II, 41%, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Al comparar los grupos, la edad fue significativamente menor en el grupo I (44.1 ± 5.1 años vs 62.3 ± 8.9 años, $p < 0.001$). La edad al momento de la menopausia fue, en el grupo II, a los 49.1 ± 5.2 años y el tiempo a partir de la menopausia al momento de la entrevista fue de 167.6 ± 118.2 meses. El peso fue significativamente mayor en el grupo I (72.7 ± 15.0 vs 66.2 ± 13.2 kg, $p < 0.008$), lo mismo que la estatura (1.55 ± 0.07 vs 1.50 ± 0.06 m, $p < 0.000$). El índice de masa corporal en

el grupo I fue 29.9 ± 5.8 , se encontró en 15.6% en intervalo normal, 43% con sobrepeso y 41.5% con obesidad. En el grupo II, el índice de masa corporal fue 29.6 ± 5.2 , con 21% en intervalo normal, 42% con sobrepeso y 37% con obesidad, sin diferencias entre los grupos.

En el grupo I, el perímetro de la cintura fue significativamente mayor (96.9 ± 14.0 cm vs 92.0 ± 10.4 cm, $p < 0.02$), lo mismo que el perímetro de la cadera (104.6 ± 12.4 cm vs 100.6 ± 8.9 cm, $p < 0.02$). No hubo diferencias entre los grupos en el índice cintura-cadera; en el grupo I, 10% tenía índice cintura-cadera ≤ 0.85 y 90% > 0.85 . En el grupo II, el índice cintura-cadera fue ≤ 0.85 en 17% y > 0.85 en 83%.

Con respecto al grado de estudios, la secundaria y preparatoria prevalecieron en el grupo I y en el grupo II, el analfabetismo y la educación primaria ($p < 0.001$). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Escolaridad según estado menopáusico

	Premenopáusica		Posmenopáusica	
	n	%	n	%
Analfabeta	2	2.5	10	15.4
Primaria	16	20.3	28	43.1
Secundaria	28	35.4	11	16.9
Preparatoria	24	30.4	12	18.5
Universidad	9	11.4	4	6.2

$p < 0.001$.

En el grupo I, el promedio de embarazos fue 3.0 ± 1.1 , partos 2.3 ± 1.1 , abortos 1.3 ± 0.5 , cesáreas 1.6 ± 0.6 y en el grupo II el número de embarazos 5.0 ± 3.3 , partos 4.6 ± 3.2 , abortos 1.4 ± 0.8 , cesáreas 1.7 ± 0.8 , fue significativamente mayor el número de embarazos y partos en el grupo II ($p < 0.001$ para cada uno).

En el grupo I prevalecieron las mujeres sin ocupación (70%), mientras que en el grupo II, 72% sí tenían trabajo ($p < 0.001$). En el grupo I, 26% estaban intelectualmente activas y en el grupo II sólo 11% ($p < 0.03$). En el grupo I, 38% realizaba algún tipo de ejercicio físico de manera regular y en el grupo II, 32% ($p = NS$).

En el grupo I, 35% padecía alguna enfermedad crónica (11% diabetes mellitus y 10% hipertensión arterial sistémica), en el grupo II, 64% tenía alguna enfermedad crónica, la más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica (31%) y la diabetes mellitus (14%). (Cuadro 3)

Cuadro 3. Enfermedades según estado menopáusico

	Premenopáusica		Posmenopáusica	
	n	%	n	%
Diabetes mellitus	5	6.3	6	9.2
Diabetes mellitus más hipertensión arterial sistémica	3	3.8	2	3.1
Diabetes mellitus más dislipidemia	0	0	1	1.5
Diabetes mellitus más otras	1	1.3	0	0
Hipertensión arterial sistémica	6	7.6	9	13.8
Hipertensión arterial sistémica más dislipidemia	0	0	7	10.8
Hipertensión arterial sistémica más hipotiroidismo	1	1.3	1	1.5
Hipertensión arterial sistémica más otras	1	1.3	3	4.6
Dislipidemia	6	7.6	1	1.5
Dislipidemia más hipotiroidismo	1	1.3	0	0
Otra	7	8.9	12	18.5

En el grupo I, la intensidad de los bochornos fue 6.6 ± 2.2 y la de la sudoración 7.1 ± 2.1 , mientras que en el grupo II para los bochornos 6.1 ± 2.7 y para la sudoración 7.1 ± 2.8 ($p = NS$).

Los días de la semana con síntomas en el grupo I fueron: bochornos 6.5 ± 1.4 y sudoración 6.4 ± 1.5 y en el grupo II: bochornos 6.1 ± 2.0 y sudoración 6.2 ± 1.9 . 0 ($p = NS$).

De las mujeres sintomáticas del grupo I, 48% tuvo bochornos y 40% sudoración. En el grupo II, 35% sufrió bochornos y 25% sudoración. En este último la duración de los episodios fue 41.6 ± 55.6 meses y en 52% fue menor a cinco años.

Las mujeres que consideraron a los síntomas intensos fueron, para los bochornos, 66 vs 36%, $p < 0.001$ y para la sudoración 75 vs 62%, $p < 0.001$, respectivamente para el grupo I y II. No hubo diferencia en la prevalencia de los síntomas vasomotores entre los grupos (49 vs 46%), ni en el número de días de la semana en que tuvieron los síntomas. En la intensidad de los bochornos ni de la sudoración hubo diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Al analizar a las mujeres con síntomas, de ambos grupos, según el índice de masa corporal y el índice cintura-cadera, en quienes el índice de masa corporal fue

mayor de 30, 76% consideró a los bochornos intensos, mientras que quienes tuvieron índice de masa corporal normal o con sobrepeso los consideraron de esta forma en 54 y 52%, respectivamente. La sudoración se catalogó como intensa en 67% de quienes tuvieron índice de masa corporal normal, 58% de las mujeres con sobrepeso y 85% de las obesas.

En las mujeres con índice cintura-cadera ≤ 0.85 la intensidad de los bochornos se consideró severa en 44% y en las que tuvieron índice cintura-cadera > 0.85 en 63%. La intensidad de la sudoración se consideró severa en 100% de las mujeres con índice cintura-cadera ≤ 0.85 y en 68% con índice cintura-cadera > 0.85 .

Al comparar los grupos I y II, cada uno de ellos dividido según el índice de masa corporal (normal, sobrepeso y obesidad) no hubo diferencia entre ellos en la intensidad de los síntomas ni el número de días con ellos.

En la población total, la escolaridad y la ocupación no mostraron diferencias. Las mujeres intelectualmente activas tuvieron más bochornos por semana (7.0 ± 0.0 vs 6.2 ± 1.9 , $p < 0.004$) y más días con sudoración por semana (7.0 ± 0.0 vs 6.1 ± 1.8 , $p < 0.005$). La práctica del ejercicio no mostró diferencia en el índice de masa corporal ni en el índice cintura-cadera.

DISCUSIÓN

En este estudio, la edad a la menopausia fue de 49.1 ± 5.2 años, semejante a lo reportado por otros grupos latinoamericanos,³ pero discretamente mayor a otros trabajos locales, en que se reporta a los 46.4 ± 7.8 años⁹ y 48.1 ± 4.5 .¹⁰

El peso y la talla fueron significativamente mayores en las mujeres premenopáusicas, sin diferencias entre los grupos en índice de masa corporal, lo que indica que la relación entre peso y talla se mantiene a lo largo del tiempo, con tendencia a una talla mayor en las generaciones más jóvenes.¹¹ El índice de masa corporal de 29 fue similar a lo reportado en otras poblaciones hispanicas;⁷ sin embargo, en este estudio fueron de 49.2 y 39%, respectivamente, porcentajes ya reportados en otros estudios efectuados en México.¹²

Con respecto al índice cintura-cadera, éste fue similar en ambos grupos y prevaleció la distribución androide de la grasa corporal, quizá en relación con la redistribución de la grasa conforme avanza la edad.¹³

Los embarazos y los partos fueron más en el grupo II, lo que está en relación con la política de población que influye a la población joven a tener menos hijos.¹⁴

Hubo más mujeres ocupadas en el grupo de posmenopáusicas, lo que llama la atención porque la mayoría debería estar retirada.

Con respecto a la práctica del ejercicio, no hubo diferencia entre los grupos, contrario a lo reportado por Sievert y su grupo, quienes encontraron que quienes realizan más ejercicio tienen menos bochornos.⁴

La hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus prevalecieron, la primera en el grupo II, aunque sin diferencia con el grupo I; sin embargo, la frecuencia fue mayor que la reportada en otras poblaciones hispanicas para la diabetes mellitus (9%) y la hipertensión (24%).⁸

En el grupo II, 52.2% tuvo una duración de los síntomas menor a cinco años, semejante a lo reportado por Politi y su grupo, quienes observaron que 50% tenía síntomas después de cuatro años de la menopausia.¹⁵

Entre los grupos no hubo diferencia en el número de días por semana con síntomas.

En el análisis de acuerdo con el IMC, no hubo diferencias entre los grupos en la intensidad de los síntomas y en el número de días de la semana con ellos, contrario a lo previamente reportado, que son mayores en mujeres con índice de masa corporal > 30 ^{16,17} y que el incremento de grasa se asocia con los bochornos.¹⁸

En el grupo I, los bochornos y la sudoración fueron mayores en las mujeres intelectualmente activas, contrario a lo reportado por Sievert y su grupo.⁴ En el grupo II, las mujeres que realizaron más ejercicio físico tuvieron menor número de bochornos por semana, lo que está de acuerdo con lo reportado por Sievert y Moilanen.^{4,16}

En el grupo total, la frecuencia de síntomas vasomotores fue similar a lo reportado por otros grupos.^{19,20} Al analizar por separado cada grupo, las mujeres premenopáusicas tuvieron una frecuencia de bochornos similar a lo reportado por otros grupos;²⁰⁻²² sin embargo, los bochornos y la sudoración fueron mayores que lo reportado por otros grupos en las mujeres posmenopáusicas.^{21,22}

CONCLUSIONES

Los síntomas vasomotores sólo tuvieron relación con el tiempo transcurrido desde la menopausia.

REFERENCIAS

1. Carranza LS. Actualidades en terapia hormonal durante el climaterio. Ciudad de México: Universum, 2008;163.
2. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):230-240.
3. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-428.
4. Sievert LL, Obermeyer CM, Price K. Determinant of hot flashes and night sweats. *Ann Hum Biol* 2006;33:4-16.
5. González GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:147-154.
6. Ortega-Ceballos PA, Moran C, Blanco-Munoz J, Yunes-Diaz E, et al. Reproductive and lifestyle factors associated with early menopause in Mexican women. *Salud Publica Mex* 2006;48:300-307.
7. Green R, Polotsky AJ, Wildman RP, McGinn AP, et al. Menopausal symptoms within a Hispanic cohort: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Climacteric* 2010;13:376-384.
8. Simpkins JW, Brown K, Bae S, Ratka A. Role of ethnicity in the expression of features of hot flashes. *Maturitas* 2009;63:341-346.
9. Schnatz PF, Serra J, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Menopausal symptoms in Hispanic women and the role of socioeconomic factors. *Obstet Gynecol Survey* 2006;61:187-193.
10. Murillo-Urbe A, Carranza-Lira S, Martínez-Trejo NA, Santos González JE. Variables epidemiológicas en la mujer posmenopáusica. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:478-483.
11. Sugarman JR, White LL, Gilbert TJ. Evidence for a secular change in obesity, height, and weight among Navajo Indian schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 1990;52:960-966.
12. Gonzalez-Villalpando C, Rivera-Martinez D, Cisneros-Castolo M, Gonzalez-Villalpando ME, et al. Seven-year incidence and progression of obesity. Characterization of body fat pattern evolution in low-income Mexico City urban population. *Arch Med Res* 2003;34:348-353.
13. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:6-15.
14. García Y, Garma IO. La fecundidad en las áreas rurales y urbanas de México. *Estud Demogr Urbanos Col Mex* 1989;4:53-74, 215-216.
15. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:1507-1513.
16. Moilanen J, Aalto AM, Hemminki E, Aro AR, et al. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas* 2010;67:368-374.
17. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226-1235.
18. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2009;170:766-774.
19. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197-214.
20. Sievert LL, Espinosa-Hernandez G. Attitudes toward menopause in relation to symptom experience in Puebla, Mexico. *Women Health* 2003;38:93-106.
21. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas* 2005;51:236-245.
22. Malacara JM, Canto de Cetina T, Bassol S, Gonzalez N, et al. Symptoms at pre- and postmenopause in rural and urban women from three States of Mexico. *Maturitas* 2002;43:11-19.

Paridad y menarquia como factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas

Miguel Ángel Mendoza-Romo,¹ María Cleofas Ramírez-Arriola,² José Fernando Velasco-Chávez,³ José Guillermo Rivera-Martínez,⁴ Rafael Natividad Nieva-de Jesús,⁵ Luis Álvaro Valdez-Jiménez⁶

RESUMEN

Antecedentes: los estudios que se están efectuando en el ámbito internacional y en nuestro país arrojan resultados discrepantes en relación con la osteoporosis, paridad y edad a la menarquia.

Objetivo: investigar la relación entre osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas con multiparidad y la edad a la menarquia.

Material y método: estudio transversal, retrospectivo y analítico, con muestreo no probabilístico efectuado en mujeres derechohabientes del IMSS, San Luis Potosí. A todas las participantes en el estudio se les midió la densidad mineral ósea con absorciometría dual de rayos X en el antebrazo distal. Los antecedentes reproductivos y la fecha de la primera menstruación se obtuvieron mediante la adición de estos ítems al cuestionario Albrand, modificado y validado previamente. De acuerdo con la cantidad de embarazos en: paridad normal (0 a 3 embarazos) conformado por 112 pacientes (46%) y multiparidad (≥ 4 embarazos), 131 mujeres (54%). En relación con la menarquia con una media de 12.98 años se dividió en: temprana (< 13 años) y tardía (≥ 13 años).

Resultados: se estudiaron 243 mujeres, con una media de edad de 55.92 ± 31 años. De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud se encontró que 18% padecía osteoporosis, 39% osteopenia y 43% tenía normalidad ósea. No se encontró asociación entre el número de embarazos y la osteoporosis. También se observó que las mujeres que habían tenido cuatro hijos o más tuvieron mayor edad que las demás mujeres, media 57.42 contra 54.16. Además, se encontró correlación negativa significativa ($r = -0.43$) entre la edad y la densitometría. Se halló que la edad mayor de 13 años a la aparición de la primera menstruación se relacionó con osteoporosis (RM 4.46, $p: 0.035$).

Conclusiones: el antecedente de menarquia a mayor edad que los 13 años en mujeres posmenopáusicas constituye un factor de riesgo de osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis, paridad, menarquia.

ABSTRACT

Background: At the moment the studies lead at world-wide level and even in our country have thrown discrepant results about the relation between osteoporosis, parity and age of menarche.

Objective: To investigate the relation of osteoporosis in postmenopausal Mexican women with multiparity and age of menarche.

Patients and method: A retrospective and analytical cross-sectional study, with a non-probabilistic sampling technique in women rightful claimants of the IMSS, San Luis Potosi. In all of them the bone mineral density was measured with X-ray dual absorptiometry in the distal forearm. Reproductive history and age of menarche were obtained by the addition of these items to the previously validated Albrand questionnaire. Women were divided into groups according to the number of pregnancies in: normal parity (0 to 3 childbirths) conformed by 112 patients (46%) and multiparity (≥ 4 pregnancies), 131 women (54%). In relation to menarche with an average of 12.98 years, from this number we divided them in: early menarche (< 13 yrs) and late menarche (≥ 13 yrs).

Results: 243 women were studied, with an average of age of 55.92 , rank 31 to 80 years. Using the criteria of the World Health Organization, 18% of postmenopausal women had osteoporosis, 39% had osteopenia and 43% had bone normality. No association was found between the number of pregnancies and osteoporosis. Additionally we observed that the women who had four or more children were older than the other women, average 57.42 against 54.16. Also there was significant negative correlation ($r = -0.43$) between age and densitometry. We found that an age greater to 13 years in the appearance of the menarche was related to osteoporosis (OR 4.46, $p: 0.035$).

Conclusions: In postmenopausal women a menarche older than 13 years is a risk factor for osteoporosis.

Key words: osteoporosis, parity, menarche.

RÉSUMÉ

Antécédents: À l'heure actuelle, des études sont en cours au niveau international et dans notre pays, donnent des résultats discordants concernant l'ostéoporose, la parité et l'âge à la ménarche.

Objectif: étudier la relation entre l'ostéoporose chez les femmes ménopausées mexicaine avec la multiparité et l'âge à la ménarche.

Méthodes: étude transversale, rétrospective et analytique, avec l'échantillonnage non probabiliste menée en IMSS femmes, San Luis Potosi. Tous les participants à l'étude ont été mesurés densité minérale osseuse avec double absorptiométrie à rayons X dans l'avant-bras distal. L'histoire de la reproduction et de la date de la première période ont été obtenus en ajoutant ces éléments aux Albrand questionnaire, modifié et validé précédemment. Selon le nombre de grossesses: la parité normale (0-3 grossesses) comptait

112 pacientes (46%) et multiparité (≥ 4 grossesses), 131 femmes (54%). En ce qui concerne la ménarche avec la moitié de 12,98 ans a été divisée en début (<13 ans) et tardives (≥ 13 ans).

Résultats: Nous avons étudié 243 femmes avec un âge moyen de $55,92 \pm 31$ ans. Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé a révélé que 18% souffraient d'ostéoporose, ostéopénie 39% et 43% avaient des os normal. Aucune association n'a été trouvée entre le nombre de grossesses et de l'ostéoporose. Il a également été noté que les femmes qui ont eu quatre enfants ou plus étaient plus âgées que les autres femmes, la moyenne 57,42 54,16 contre. En outre, nous avons trouvé une corrélation négative significative ($r = -0,43$) entre l'âge et la densitométrie. Il a été constaté que l'âge de plus de 13 ans au début de la menstruation a été associée à l'ostéoporose (OR 4,46, p: 0,035).

Conclusions: une histoire de la ménarche à plus de 13 ans chez les femmes ménopausées est un facteur de risque d'ostéoporose.

Mots-clés: ostéoporose, la parité, la ménarche.

RESUMO

Antecedentes: No momento, estão sendo realizados estudos a nível internacional e em nosso país, produzir resultados discrepantes em relação a paridade, osteoporose e idade da menarca.

Objetivo: investigar a relação entre a osteoporose em mulheres na pós-menopausa mexicano com multiparidade e idade da menarca.

Métodos: Estudo transversal, retrospectivo e analítico, com amostragem não-probabilística realizado em IMSS mulheres, San Luis Potosi. Todos os participantes do estudo foram medidos densidade mineral óssea com absorptometria de raio X de dupla no antebraço distal. História reprodutiva ea data do primeiro período foram obtidas pela adição destes itens para os Albrand questionário, modificado e validado anteriormente. De acordo com o número de gestações: paridade normal (0-3 gestações) composta por 112 pacientes (46%) e multiparidade (≥ 4 gestações), 131 mulheres (54%). Em relação a menarca com metade de 12,98 anos foi dividido em precoce (<13 anos) e tardia (≥ 13 anos).

Resultados: Foram estudados 243 mulheres com idade média de $55,92 \pm 31$ anos. De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde concluiu que 18% tinham osteopenia, osteoporose, 39% e 43% apresentaram osso normal. Não foi encontrada associação entre o número de gestações e osteoporose. Também foi observado que as mulheres que tiveram quatro ou mais crianças eram mais velhas do que outras mulheres, com média de 57,42 contra 54,16. Além disso, encontramos correlação negativa significativa ($r = -0,43$) entre a idade ea densitometria. Verificou-se que a idade superior a 13 anos no início da menstruação foi associada com a osteoporose (OR 4,46, p: 0,035).

Conclusões: uma história de menarca em idade superior a 13 anos em mulheres na pós-menopausa é um fator de risco para a osteoporose.

Palavras-chave: osteoporose, paridade, menarca.

¹ Médico endocrinólogo. Coordinación Delegacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México.

² Médica geriatra. Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México.

³ Médico familiar. Coordinación de Educación e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar 45, San Luis Potosí, SLP, México.

⁴ Médico ginecoobstetra. Coordinador Delegacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México.

⁵ Médico familiar. Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar para médicos generales del Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México.

⁶ Médico general. Médico pasante del Servicio Social, Unidad de Medicina Familiar 45, San Luis Potosí, SLP, México.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Mendoza Romo. Justo Sierra 110, colonia Tequisquiapan, San Luis Potosí 78220 SLP, México. Correo electrónico: miguel.menzaroz@imss.gob.mx
Recibido: agosto 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC, Velasco-Chávez JF, Rivera-Martínez JG y col. Paridad y menarquia como factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. Ginecol Obstet Mex 2013;81:133-139.

www.nietoeditores.com.mx

Conforme más edad se tiene, la masa del hueso disminuye y el riesgo de fractura aumenta. La osteoporosis es una enfermedad metabólica caracterizada por disminución de la masa ósea y afectación de la arquitectura del hueso, dañándose su microarquitectura e integridad estructural, con incremento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. Destaca la fractura de muñeca, columna vertebral y cadera. Esto implica una carga económica y social importante que la convierte en un problema de salud pública mundial.¹

En el mundo, la osteoporosis afecta a 200 millones de mujeres, aproximadamente una décima parte de las que tienen 60 años, una quinta parte de las de 70 años y dos tercios de las de 90 años de edad.¹

La osteoporosis afecta a 20 millones de personas en Estados Unidos y está relacionada con más de 1.5 millones de fracturas, con un costo anual aproximado de 17 mil millones de dólares, con una proyección aproximada para el año 2050 de 50 mil millones anuales.¹

La International Osteoporosis Association, en su sitio en línea, reporta que en Europa la incapacidad debida a la osteoporosis es mayor que la causada por cáncer (excepto cáncer de pulmón) y es comparable con la ocasionada por una variedad de enfermedades crónicas no transmisibles, como: artritis reumatoide, asma e hipertensión arterial relacionada con insuficiencia cardiaca. Los costos totales originados por esta enfermedad se estiman en 31,700 millones de euros, con un incremento esperado a 76,700 millones de euros para el año 2050, con base en los cambios demográficos en Europa. Como ejemplo, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network publicada en 2003 reportó que 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 12 hombres mayores de 50 años sufrirá una fractura asociada con la osteoporosis, que afecta a 200,000 y 40,000, respectivamente. Esto implica un costo personal elevado más un gasto anual de 1,700 millones de euros en su tratamiento.

Recientemente se informó que la prevalencia en México es de entre 16 y 19% en mujeres posmenopáusicas mayores de 40 años con factores de riesgo para osteoporosis, con incremento de las fracturas a partir de la quinta década de la vida.²⁻⁴

En 2010 Lago-Acosta reportó, en 5,924 pacientes, una prevalencia de la enfermedad en la Ciudad de México de 18% para osteoporosis (79.8 mujeres y 20.1 hombres), 34% osteopenia (76.1 mujeres y 23.8 hombres) y 48% normalidad (75.8 y 24.1, respectivamente).⁴

De igual forma, Basavilvazo-Rodríguez, en el año 2010, determinó la utilidad del cuestionario Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) en una población de 201 mujeres mexicanas posmenopáusicas, con edad promedio de 55.7 años. Por densitometría se encontró que 23% tenía osteoporosis, 68% osteopenia y 9% sin alteración. La sensibilidad del cuestionario fue de 87% (IC 95% = 77-97) y la especificidad de 35% (IC 95% = 27-42).³

En la actualidad, el patrón de referencia para la cuantificación de la masa ósea es la absorciometría dual de rayos X (densitometría), la técnica de mayor uso para estimar el riesgo de fractura. Esta modalidad tiene sus limitantes, provee información en dos dimensiones de una estructura de tres dimensiones, el esqueleto humano.^{1,3,4}

La densidad mineral ósea es vista, generalmente, como el mejor predictor de fragilidad ósea, una disminución de una desviación estándar (alrededor de 10% de la densidad inicial) aumenta al doble el riesgo de fractura.⁵ La osteopenia es la densidad mineral ósea entre 1 y 2.5 desviaciones

estándar por debajo de la media de referencia del adulto joven del mismo sexo y osteoporosis cuando la densidad mineral ósea es mayor de 2.5 desviaciones estándar por debajo del valor de referencia. Si además existe fractura ósea por fragilidad se denominará osteoporosis severa o grave; también se conoce como osteoporosis establecida.^{3,4}

Los factores de riesgo de osteoporosis son: sexo femenino, estado posmenopáusico, envejecimiento, ascendencia caucásica o asiática, antecedentes familiares, consumo prolongado de ciertos medicamentos, ingestión elevada de sodio y proteínas, exceso de cafeína, tabaquismo, malabsorción intestinal, consumo excesivo de alcohol, escasa ingestión de calcio durante la vida, estilo de vida sedentario, defectos en la absorción de calcio, inmovilización prolongada y delgadez extrema.^{1,3,4}

El embarazo se asocia con cambios en la homeostasia del calcio materno, relacionada con la movilización ósea de calcio, que resulta en disminución de la densidad mineral ósea. La formación del esqueleto fetal moviliza alrededor de 30 g para el final del embarazo, 80% de éste durante el tercer trimestre, lo que implica, aproximadamente, 250 a 300 mg diarios en este periodo. En la adaptación materna al aumento de las demandas de calcio participan numerosos mecanismos. Entre ellos, el más implicado es el incremento de la absorción intestinal de calcio, también se menciona decremento en las pérdidas renales de calcio y aumento de la resorción del esqueleto materno. Está demostrado que en el posparto las mujeres tienen un decremento en la densidad mineral ósea de 2-9% en comparación con los controles,⁵ con retorno al nivel basal de densidad mineral ósea después del destete.⁶ Sin embargo, no está claro si la recuperación de la masa ósea es completa o no en mujeres multiparas.⁵

Existe controversia entre los estudios de Streeten y Demir vinculados con la multiparidad como factor de riesgo de osteoporosis.^{7,8}

En Estados Unidos (2005) Streeten y su grupo estudiaron una muestra de 424 mujeres caucásicas amish, población caracterizada por su ideología conservadora (multiparidad, no usa métodos anticonceptivos, regular ejercicio físico, no consume alcohol ni tabaco); con media de edad de 57.7 ± 12 años, límites de paridad de 1 a 18 con media de 7.6 ± 2.9 nacimientos vivos. Se encontró que la paridad se asocia con incremento en la densidad mineral ósea, aparentemente debido al aumento del índice de masa corporal por la multiparidad y retraso de la menopausia.⁷

Por su parte Demir, en el 2008, condujo un estudio para identificar los factores de riesgo en una población de 2,769 pacientes turcas posmenopáusicas, y encontró que 449 (16%) tenían osteoporosis, 1,085 (39%) osteopenia y 1,235 (45%) normales; es decir, que la prevalencia fue similar a la reportada para Turquía y otros países. También ratificó la implicación de la edad a la menopausia, menor de 40 años y tiempo desde el cese de las menstruaciones como factores de riesgo importantes y la multiparidad como un factor de riesgo determinante para densidad mineral ósea baja.⁸

Hace poco, Lenora, en 2009, condujo un estudio en Sri Lanka donde encontró resultados similares a los de Streeten, y confirmó que el antecedente de lactancia prolongada no tiene efectos deletéreos en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas.^{6,7}

En nuestro país también se han desarrollado estudios como los de Rojano-Mejía y su grupo, quienes refieren en su ensayo publicado en marzo 2011, con una población de 567 pacientes mexicanas posmenopáusicas, los diversos factores de riesgo para osteoporosis y osteopenia. Encontraron una prevalencia de 29% para osteoporosis, 46% de osteopenia y sólo 25% de mujeres con densidad mineral ósea dentro de los estándares de normalidad. Concluyó que el índice de masa corporal, los años transcurridos desde la menopausia y la lactancia prolongada (24-36 meses) son factores de riesgo para estas enfermedades.⁹

La edad a la que se manifiesta la menopausia representa un factor predisponente para osteoporosis.³ Aún no está muy claro si la edad a la menarquia es también predisponente de enfermedad en edades futuras. Chevalley y su grupo condujeron un ensayo con 124 mujeres sanas de Ginebra, Suiza, con media de edad de 20.4 ± 0.6 y media de edad a la menarquia de 12.9 años, y encontraron que una diferencia de 1.9 años en la media de la menarquia se relaciona con un T score menor, que se explicó como una edad tardía de la primera menstruación, que representa un factor de riesgo para osteoporosis de muñeca.¹⁰

En contraparte, Sioka y sus colaboradores concluyeron, en el 2010, en una población de 124 mujeres griegas posmenopáusicas, con media de edad de 61.2 ± 7.6 años, que la exposición acumulativa de estrógenos endógenos, medida por los años de menstruación, es un factor protector en contra de la aparición de osteoporosis, así como la edad a la menopausia de entre 40 y 45 años, pero no la edad a

la menarquia, que se correlaciona con densidad mineral ósea inferior en edades posmenopáusicas.¹¹

El objetivo de esta investigación fue: determinar la influencia de la cantidad de embarazos y la edad a la menarquia en la aparición de osteoporosis en mujeres mexicanas posmenopáusicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico efectuado en 243 mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, en San Luis Potosí, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos, previa explicación y obtención de la firma del consentimiento informado, atendidas en el año 2002 en el Hospital General de Zona 2 Francisco Padrón Poyou, San Luis Potosí, México. Todas las pacientes tenían más de un año desde la menopausia. A todas las mujeres se les informó la prueba confirmatoria y en qué consistía la densitometría periférica. A esas mujeres se les proporcionó el cuestionario de preguntas cerradas autoadministrado de Albrand, modificado y validado previamente; el promedio de alfa de Cronbach fue de 0.83, con una confiabilidad interna aceptable. Se analizaron los siguientes factores de riesgo: edad, tiempo transcurrido a partir de la menopausia, terapia hormonal de reemplazo, fracturas después de los 45 años de edad, peso, tratamientos con corticoesteroides, hipertiroidismo, cantidad de embarazos, edad a la menarquia. Para el análisis estadístico se usó el programa computarizado IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Versión 19.0, IBM Incop®). En todos los casos se consideró un intervalo de confianza de 95%. El nivel de significación estadística se estableció con $p < 0.05$.

La medición de la densidad mineral ósea se efectuó con absorciometría dual de rayos X en el miembro superior contralateral al dominante en el antebrazo distal, con un aparato Lunar Pixi-X Spellmah X 2608 –WI Madison, April 2000–, calibrado con fantoma metálico de densidad conocida y estandarizada para población hispana, con densidad normal. La reproducibilidad fue buena, con coeficiente de variación medio de 0.79 en mediciones repetidas.

Los criterios para definir osteoporosis fueron los de la Organización Mundial de la Salud. Los resultados se expresaron en porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Se elaboraron tablas de contingencia para

estimar la asociación entre las variables multiparidad, menarquia y osteoporosis.

RESULTADOS

De entre las 243 pacientes hubo un grupo con límites de edad de 31 y 80 años, con media de 55.92 ± 9.13 años de edad. En cuanto a la distribución por grupos de edad: menores de 40 años 4%, de 40 a 49, 21%, de 50 a 59, 47%, de 60 a 69 años, 19% y 70 o más 9%.

Por tiempo transcurrido a partir de la menopausia: 150 mujeres (61.7%) menos de 10 años, entre 10 y 17 años 52 (21.4%) y más de 18 años 41 pacientes (16.9%). Respecto a la terapia de reemplazo hormonal previa, 55 (23%) habían recibido y 188 (77%) no. En la actualidad 35 pacientes (14%) reciben TRH y 208 (86%) mujeres no. El antecedente de fracturas en cualquier sitio del cuerpo después de los 45 años de edad fue positivo en 43 mujeres (18%) y negativo en 200 (82%). Del total, 180 pacientes (74%) pesaban 60 kg o más, 31 (13%) de 57 a 60 kg y las restantes 32 (13%) menos de 57 kg. No se reportó que hubieran sido tratadas con esteroides; de 224 pacientes (92%), sólo 19 (8%) los recibieron; 28 mujeres (11%) tenían hipertiroidismo.

Se encontró correlación negativa significativa ($r = -0.43$) entre edad y densitometría.

En cuanto al número de embarazos en la muestra de estudio, se encontraron: de 0 a 18 embarazos (media 4.30), con predominio de cuatro embarazos, 35 (14%) eran nulíparas, 77 mujeres (32%) tuvieron de 1 a 3 embarazos, 4 a 6 embarazos que en nuestro grupo fue el mayoritario (33%) con 81, de 7 a 9 embarazos en 26 (11%), 18 mujeres con 10 a 12 embarazos y más de 13 hijos sólo 6 (2%) mujeres.

La muestra se dividió en dos grupos, según la paridad, de 0 a 3 embarazos conformado por 112 pacientes (46%) y multiparidad más cuatro embarazos, 131 mujeres (54%). No se encontró significación estadística que asociara la multiparidad con osteoporosis.

Respecto a la edad a la menarquia, la media fue de 12.98 años, con moda de 13 años; y se dividió en dos tomando en cuenta la media de nuestra población, en edad de menarquia menor a 13 años (93 mujeres, 11 osteoporosis y 82 sin la enfermedad) y mayor o igual a la media (150 pacientes, 34 enfermas y 116 sanas). Las mujeres con menarquia a etapas mayores o igual a 13 años tuvieron razón de momios de 4.46, $p: 0.035$.

DISCUSIÓN

La prevalencia de osteoporosis y osteopenia en este grupo de estudio fue similar a la reportada en otras series nacionales e internacionales (Cuadro 1). Aunque menor a la reportada por los grupos de Basavilvazo-Rodríguez y Rojano-Mejía, los autores atribuyen estas diferencias a la media de edad más alta en su población y a la heterogeneidad de la población, así como diferencias en la medición de la densidad mineral ósea.^{3,9} Además, la muestra ratificó la implicación de la edad como factor de riesgo para osteoporosis, a mayor edad, menor valor de la densitometría ($r = -0.43$).

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reporta a México como el décimo primer país más poblado del mundo y el tercero en Latinoamérica. En promedio, las mexicanas que viven en áreas urbanas tienen 2.1 hijos contra 3 o más de los reportados en mujeres de la población rural.⁹ En San Luis Potosí, durante el 2008 ocurrieron 13,280 nacimientos. Es de vital importancia considerar nuestra población estudiada como una muestra de lo ocurrido hace 30 a 35 años, tomando en cuenta que en ese periodo fue cuando nuestras pacientes se encontraban en edad fértil y debido a la idiosincrasia de nuestro país en esa época, el promedio de hijos por mujer era superior. El INEGI, para 1976, cuando la mayoría de nuestras pacientes tenía, aproximadamente, 25 años de edad reportó una tasa global de fecundidad, número de hijos por mujer de 5.7, para el año 2011 de 2.0, lo que implica el cambio en la paridad en los últimos años. A fin de extrapolar o confirmar los resultados en nuestro estudio sugerimos la realización de un estudio prospectivo, con seguimiento de mujeres en edad fértil, cantidad de embarazos, duración de la lactancia, edad a la menarquia y a la menopausia.

Son pocos los estudios que analizan la implicación de la multiparidad, edad a la menarquia y lactancia como factores de riesgo, con resultados controvertidos.⁶⁻¹¹

La evidencia actual considera que no existe asociación entre el número de embarazos (multiparidad) con la disminución de la densidad mineral ósea y posterior aparición de osteoporosis en edad posmenopáusica.^{6,9} En virtud de la discrepancia de los distintos grupos surgió la necesidad de realizar un estudio en nuestra población de pacientes del Hospital General de Zona 2 del IMSS en San Luis Potosí, México.

Cuadro 1. Distribución por grupos de edad y resultados de la densitometría de 243 mujeres posmenopáusicas

Edad (años)	Total	Normal		Osteopenia		Osteoporosis	
		n	%	n	%	n	%
Menos de 40	8	5	62.5	3	37.5	0	0
40 a 49	52	36	69	14	27	2	4
50 a 59	113	45	40	54	48	14	12
60 a 69	48	12	25	21	44	15	31
Más de 70	22	3	14	5	22	14	64
Total	243	101	41	97	39	45	18

Fuente: Cuestionario Albrand modificado aplicado en el Hospital General de Zona 2, San Luis Potosí, México.

Lenora, en 2009, en una muestra obtenida de la comunidad de un país en vías de desarrollo (Sri Lanka) examinó los efectos de la multiparidad y lactancia prologada, aunados a las características propias de los habitantes de Sri Lanka (mala alimentación, escasa actividad física: desempleadas y no capacitadas para las habilidades manuales) en relación con la densidad mineral ósea, en una población de 210 mujeres, con edad entre 45.8 y 97.7 años (media de 64.6), número de partos 0 a 10 (media de 5). Encontró que los antecedentes de multiparidad o lactancia prolongada no tienen efectos deletéreos en la densidad mineral ósea de mujeres en edad posmenopáusica.⁶ Este estudio se realizó en un país en desarrollo, con semejanzas con nuestra población mexicana, con el inconveniente de los valores con los que se definió cada grupo, nulíparas, 1-2, 3-4, 5 o más. Ante la singularidad encontrada en nuestra población, la cantidad de embarazos mayor nos haría suponer diferencias significativas.

En cuanto a la multiparidad, nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Streeten, Lenora y Rojano-Mejía;^{6,7,9} no existe asociación entre el número de embarazos y osteoporosis. Esta similitud se atribuye a las características propias de cada población: mujeres con alto número de embarazos, en condiciones de vida semejantes a las de un país en vías de desarrollo. También se observó que las mujeres que tuvieron cuatro hijos o más eran más viejas que las demás mujeres, media 57.42 contra 54.16. Como se señala en estudios previos, suponiendo que la multiparidad es un estado que condiciona el alargamiento de la edad fértil, retraso de la menopausia y, por tanto, aumento en el número de años de exposición a estrógenos, así como por la ganancia ponderal subsecuente.⁷ (Cuadro 2)

También se ha propuesto que la edad al primer embarazo contribuye al incremento o decremento de la densidad

mineral ósea. Schnatz, en 2010, realizó un estudio en 619 mujeres posmenopáusicas y demostró que si el primer embarazo se da a la edad de 27 años o después, edad a la que se alcanza la mayor masa del hueso, disminuye el riesgo de osteoporosis en la edad posmenopáusica; la lactancia se implicó como factor protector contra la enfermedad.¹² En este estudio no se incluyó la edad al primer embarazo y en México no se cuenta con estadísticas fidedignas de la edad al primer embarazo en mujeres como las estudiadas; por tanto, se sugiere la conveniencia de estudios posteriores.

La edad a la menarquia coincidió con lo encontrado por Chevalley y su grupo.¹⁰ Aun cuando este estudio se realizó en mujeres jóvenes, sin osteoporosis, se encontró que la edad mayor de 13 años a la aparición de la primera menstruación se relaciona con osteoporosis en etapas posteriores (OR 4.46, p: 0.035). Se requieren más estudios para dilucidar la importancia de este factor.

CONCLUSIONES

La osteoporosis sigue y seguirá siendo una de las enfermedades prevalentes en todo el mundo, más aún con el aumento en la expectativa de vida. Por esto resulta prioritaria la correcta asociación e identificación de factores de riesgo y factores protectores en contra de la enfermedad en años venideros.

En esta muestra de pacientes se encontró una prevalencia similar de normalidad y osteopenia, esta última denota un cambio temprano en la masa ósea, por eso cuando se detecta las pacientes deben ser tratadas en el primer nivel de atención para retrasar la progresión de la enfermedad, a través de medidas preventivas, como el control de factores de riesgo y valoración de la terapia hormonal de reemplazo.

Cuadro 2. Implicación de factores de riesgo de osteoporosis en diversos estudios

Año	Autor	Paridad alta		Edad a la menarquia		Lactancia		Lugar
		FR	N/F	FR	N/F	FR	N/F	
2005	Streeten		X	-	-	-	-	Estados Unidos
2008	Demir	x		-	-	-	-	Angora, Turquía
2008	Chevalley*	-	-	x		-	-	Ginebra, Suiza
2009	Lenora		x	-	-		x	Sri Lanka
2010	Sioka	-	-		x	-	-	Grecia
2011	Rojano Mejía		x	-	-	x		Ciudad de México
2011	Mendoza Romo		x	x		-	-	San Luis Potosí, México

FR: factor de riesgo; N/F: no factor de riesgo.

*Estudio realizado en mujeres jóvenes sanas, con medición del decremento de la densidad mineral ósea.

Nuestros resultados confirman la importancia de considerar la edad a la manarquia como factor de riesgo para osteoporosis, con identificación de las mujeres con esta condición y realizando el tamizaje necesario para no pasar por alto esta enfermedad.

La diferencia en los resultados comparados con los de otros autores hace pensar que hay diferencias en los factores de riesgo en las distintas poblaciones mundiales, debida a factores genéticos, nutricionales, geográficos o inherentes a cada grupo humano.

Agradecimientos

Por su invaluable ayuda para el desarrollo de este trabajo a los doctores: Ana Luisa González Sánchez, Coordinadora Delegacional de Educación en Salud; Alejandro Torres Castorena, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional en Durango, Dgo. y Nicanor Marino Feria Ortiz, alumno del Curso de especialización en Medicina familiar.

REFERENCIAS

- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
- Guzmán IM, Ablanado AJ, Armijo DR, García RE. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis evaluada por densitometría en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:225-232.
- Basavilvazo RA, Lemus RR, Peralta PM, Cruz AA, et al. Utilidad de un cuestionario clínico en la detección de osteopenia y osteoporosis en la posmenopausia. *Rev Mex IMSS* 2010;48:67-70.
- De Lago AA, Parada TM, Somera IJ. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:261-266.
- Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Female reproductive history and the skeleton—a review. *BJOG* 2005;112:851-856.
- Lenora J, Lekamwasam S, Karlsson MK. Effects of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study. *BMC women's health* 2009;9:19.
- Streeten EA, Ryan KA, McBride DJ, Pollin TI, et al. The relationship between parity and bone mineral density in women characterized by a homogeneous lifestyle and high parity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4536-4541.
- Demir B, Haberal A, Geyik P, Baskan B, et al. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. *Maturitas* 2008;60:253-256.
- Rojano MD, Aguilar MG, Lopez MG, Cortes EL, et al. Risk factors and impact on bone mineral density in postmenopausal Mexican mestizo women. *Menopause* 2011;18:302-306.
- Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2594-2601.
- Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, et al. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:63-71.
- Schnatz PF, Barker KG, Marakovits KA, O'Sullivan DM. Effects of age at first pregnancy and breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2010;17:1161-1166.



Resultados perinatales luego del diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal

Teresa Navarro-González,¹ Coral Bravo-Arribas,¹ Ricardo Pérez Fernández-Pacheco,² Francisco Gámez-Alderete,² Juan de León-Luis²

RESUMEN

Antecedentes: el avance en las técnicas ecográficas, más concretamente la ecografía de alta resolución y el uso del doppler color, así como la mayor profundidad en el conocimiento y sistematización de la exploración de la anatomía fetal, han permitido detectar y diagnosticar mayor cantidad de anomalías cardiovasculares antes del nacimiento.

Objetivo: describir los hallazgos ecográficos y los resultados perinatales de neonatos con diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal.

Material y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo de fetos con diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical. El diagnóstico se estableció con la medición de la circunferencia abdominal cuando el diámetro del vaso fue mayor que los parámetros establecidos para una determinada edad gestacional. Se describen las variables materno-fetales, los hallazgos ecográficos y los resultados perinatales de los neonatos afectados.

Resultados: entre agosto de 2008 y agosto de 2012 en nuestro centro se diagnosticaron 14 fetos con variz de la vena umbilical intra-abdominal, con una media de edad gestacional al diagnóstico de 29 semanas. De los 14 casos, 35% tenía anomalías asociadas, las más frecuentes fueron las cardiovasculares. No se detectaron defectos cromosómicos. Los resultados perinatales de los recién nacidos fueron favorables; la edad gestacional media al parto fue de 38 semanas. Sólo un caso de gestación gemelar monocorial-monoamniótica requirió finalización electiva pretérmino, por síndrome de transfusión feto-fetal.

Conclusión: el diagnóstico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal requiere seguimiento con estudios complementarios debido a su posible asociación con otras anomalías, defectos cromosómicos y casos de muerte fetal intrauterina. Sin embargo, los casos de variz de la vena umbilical aislada, que representan la mayoría, suelen evolucionar favorablemente con escasas complicaciones.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, dilatación de vena umbilical, variz de la vena umbilical.

ABSTRACT

Background: Progress in echographic techniques, particularly, high-resolution echography and color Doppler, as well the higher deep on knowledge and systematization in fetal anatomy exploration, are the main responsible of the increased number of cardiovascular anomalies diagnosed prenatally.

Objective: To describe the sonographic findings and perinatal outcomes in cases with prenatal ultrasound diagnosis of intra-abdominal umbilical vein varix.

Material and methods: A descriptive and retrospective study of cases with prenatal ultrasound diagnosis of umbilical vein varix. The diagnosis is performed at the level of the abdominal circumference when the diameter of the vessel is above the established parameters for a certain gestational age. Variables concerning maternal-fetal features, ultrasound findings and perinatal outcomes of affected cases are described.

Results: From August 2008 to August 2012 14 cases of intra-abdominal umbilical vein varix were diagnosed in our center with a mean gestational age at diagnosis of 29 weeks. Of the 14 cases, 35% had associated anomalies, mostly cardiovascular anomalies. No chromosomal defects were detected. Perinatal outcomes in newborns were favorable, with mean gestational age at delivery of 38 weeks. Only one case of monochorionic-monoamniotic twin pregnancy required preterm elective termination secondary to a twin-to-twin transfusion syndrome.

Conclusion: Prenatal diagnosis of intra-abdominal umbilical vein varix should be followed by further studies given its possible association with other anomalies, chromosomal defects and cases of stillbirth. However, isolated cases of umbilical vein varix, representing a majority, often evolve favorably with few complications.

Key words: prenatal diagnosis, umbilical vein dilatation, umbilical vein varix.

RÉSUMÉ

Antécédents: les progrès des techniques d'échographie, en particulier l'échographie à haute résolution et la couleur doppler utilisation et la plus grande profondeur de la connaissance et de l'examen systématique de l'anatomie du fœtus, ont identifié et diagnostiquer des anomalies autant cardio-vasculaire avant la naissance.

Objectif: Décrire les signes échographiques et les résultats périnataux des nouveau-nés ayant reçu un diagnostic échographique prénatal de la varice veine ombilicale de l'intra-abdominale.

Méthodes: Une étude rétrospective des fœtus atteints du diagnostic échographique prénatal de la varice veine ombilicale. Le diagnostic est établi par la mesure du tour de taille lorsque le diamètre du récipient est supérieur aux paramètres définis pour un âge gestationnel donné. Les variables sont décrites maternels résultats de l'échographie fœtale et les résultats périnataux de nourrissons atteints.

Résultats: Entre Août 2008 et Août 2012 dans notre hôpital ont été diagnostiqués 14 fœtus présentant des varices de la veine ombilicale intra-abdominale, l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic de 29 semaines. Sur les 14 cas, 35% avaient des anomalies associées, la plus courantes étant cardiovasculaire. Aucune anomalie chromosomique n'a été détectée. Les issues périnatales des nouveau-nés étaient favorables, l'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 38 semaines. Un seul cas de monochoriale-monoamniotiques interruption de grossesse prématurée double électif nécessaire pour syndrome transfuseur-transfusé et le fœtus.

Conclusion: Le diagnostic prénatal de la varice veine ombilicale intra-abdominale nécessite un suivi par d'autres études en raison de son association possible avec d'autres anomalies chromosomiques, des anomalies et des cas de mortinaissance. Cependant, les cas de varice veine ombilicale isolée, ils représentent la majorité, peut évoluer favorablement avec peu de complications.

Mots-clés: diagnostic prénatal, varices dilatées veine ombilicale de la veine ombilicale.

RESUMO

Antecedentes: avanços nas técnicas de ultra-som, especificamente de ultra-som de alta resolução e uso doppler colorido e maior profundidade de conhecimento e análise sistemática da anatomia fetal, identificaram e diagnosticar anomalias tanto cardiovascular antes do nascimento.

El avance en las técnicas ecográficas, más concretamente, la ecografía de alta resolución, el doppler color, la mayor profundidad en el conocimiento y sistematización en la exploración de la anatomía fetal han contribuido al aumento en el número de anomalías cardiovasculares diagnosticadas prenatalmente.¹ Entre éstas, la variz de la vena umbili-

Objetivo: Descrever os achados ultra-sonográficos e resultados perinatais das crianças com diagnóstico de ultra-som pré-natal de varizes veia do cordão umbilical do intra-abdominal.

Métodos: Estudo retrospectivo de fetos com diagnóstico de ultra-som pré-natal de varizes da veia umbilical. O diagnóstico é estabelecido pela medida da circunferência da cintura quando o diâmetro do vaso era maior do que os parâmetros definidos para uma determinada idade gestacional. As variáveis são descritas maternos achados ultra-sonográficos fetais e resultados perinatais de crianças afetadas.

Resultados: Entre agosto de 2008 e agosto de 2012, em nosso hospital foram diagnosticados 14 fetos com varizes veia do cordão umbilical do intra-abdominal, idade gestacional média ao diagnóstico de 29 semanas. Dos 14 casos, 35% haviam associado anomalias, sendo a mais comum cardiovascular. Sem defeitos cromossômicos foram detectados. Resultados perinatais de recém-nascidos foram favoráveis, a idade gestacional média no parto foi de 38 semanas. Apenas um caso de monocoriônica-monoamniótico gêmeo término prematuro gravidez eletivo exigido para a síndrome de transfusão e fetal.

Conclusão: o diagnóstico pré-natal de varizes veia umbilical intra-abdominal requer acompanhamento com mais estudos por causa de sua associação com outras anomalias, defeitos cromossômicos e casos de natimorto. No entanto, os casos de varizes veia umbilical isolados, eles representam a maioria, podem desenvolver favoravelmente com poucas complicações.

Palavras-chave: pré-natal, diagnóstico de varizes veia dilatada umbilical da veia umbilical.

cal fetal, que es una dilatación en la pared de este vaso que puede localizarse mediante ecografía o doppler color a nivel intra o extrahepático, en 1 de cada 1,000 gestaciones.¹ El pronóstico de esta anomalía es motivo de controversia. Los casos son aislados y diversos trabajos la relacionan con el incremento de riesgo de aneuploidías, malformaciones estructurales y casos de muerte fetal intrauterina.²

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos ecográficos y las variables perinatológicas de los casos diagnosticados prenatalmente de variz de la vena umbilical intra-abdominal en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo efectuado con base en la recolección de los casos diagnosticados prenatalmente de variz de la vena umbilical intra-abdominal en la Unidad de Medicina Fetal de un hospital de tercer nivel de atención, entre agosto de 2008 y agosto de 2012. Los casos se reunieron del total de mujeres embarazadas que acudieron a la Unidad para control rutinario o de las enviadas por sospecha de alguna anomalía fetal.

¹ Especialista en Ginecología y Obstetricia.

² Profesor Universitario, especialista en Ginecología y Obstetricia. Unidad de Medicina Fetal. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan de León Luis. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Unidad de Medicina Fetal. Calle O' Donnell 48, Planta 0, 28009 Madrid, España. Correo electrónico: jdeleonluis@yahoo.es Recibido: enero 2013. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Navarro-González T, Bravo-Arribas C, Pérez Fernández-Pacheco R, Gámez-Alderete F, De León-Luis J. Resultados perinatales luego del diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal. Ginecol Obstet Mex 2013;81:140-145.

www.nietoeditores.com.mx

Todas las exploraciones se realizan con sonda transabdominal (4-8 MHz GE Logic 9 Voluson Expert). El diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal se estableció cuando, en un corte transverso del abdomen fetal, a nivel de la circunferencia abdominal, se visualizó una dilatación focal de la porción intra-abdominal de la vena umbilical. Los criterios diagnósticos considerados fueron: 1) diámetro de la vena umbilical mayor de 9 mm, o 2) incremento del diámetro igual o superior al 50% respecto de la porción de la vena umbilical adyacente, o 3) diámetro mayor de dos desviaciones estándar de los límites para una determinada edad gestacional (Figura 1A).^{3,4} La confirmación de la naturaleza vascular de esta anomalía se realiza mediante la aplicación de doppler color, con el que es posible visualizar un flujo turbulento o bidireccional en el interior del área dilatada (Figura 1B). Luego del diagnóstico se realiza un estudio morfológico exhaustivo y, posteriormente, control mediante ecografías mensuales en nuestro centro hasta el final de la gestación. El estudio cariotípico fetal se ofrece a la mujer con hijo con anomalías estructurales o marcadores ecográficos de aneuploidías asociadas. Los controles de bienestar fetal se inician, a término, con registro cardiotocográfico semanal a partir de las 37 semanas.

Las variables fetales y perinatales se reunieron en las bases de datos disponibles en nuestro centro, luego de haber finalizado el embarazo.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se atendieron 26,756 partos (media de 6,689 partos-año) y se diagnosticaron 14 casos de variz de la vena umbilical intra-abdominal. Esta proporción representa una incidencia de variz de la vena umbilical de 0.05% en nuestra población. El Cuadro 1 muestra los hallazgos ecográficos y perinatales de los casos de variz de la vena umbilical intra-abdominal.

La edad media de las pacientes con diagnóstico de variz de la vena umbilical intra-abdominal fetal fue de 29 años (límites 18 y 39 años). De los 14 casos diagnosticados, 12 tenían gestaciones únicas y dos gestaciones gemelares. En todos los casos el diagnóstico se estableció a partir del segundo trimestre de embarazo, con una media de edad gestacional de 28 semanas (límites 25 y 33).

Todos los casos se ajustaron a los criterios diagnósticos descritos (Figura 1). El diámetro medio de la variz de la vena umbilical al diagnóstico fue de 12 mm (límites 7 y 20 mm). En cinco de los casos se detectó aumento

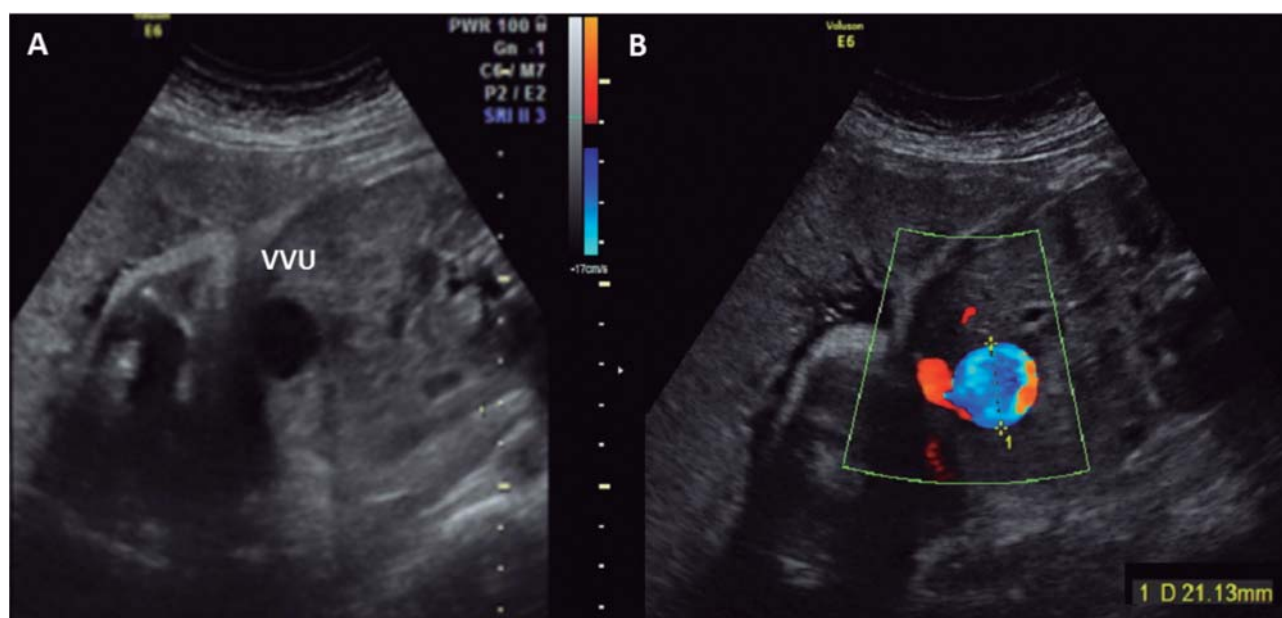


Figura 1. A. Imagen ecográfica de un corte transversal a nivel abdominal de un feto de 33 semanas. Se visualiza una dilatación aneuris-mática en la porción intra-abdominal de la vena umbilical (VVU) de 21 mm. B. Doppler color que permite visualizar un flujo turbulento o bidireccional en el interior del área dilatada, justo a la salida de las arterias umbilicales (AU).

Cuadro 1. Variables fetales y perinatales de los casos diagnosticados prenatalmente de variz de la vena umbilical intra-abdominal

Caso	Tipo de gestación	EG diagnóstico (sem)	Diámetro (mm)	Anomalías asociadas	EG parto (sem)	Sexo	Peso al nacer (gramos)	Apgar minuto 1/5	Evolución neonatal
1	Única	33	13	ASDA	40	Varón	3730	9/10	Favorable
2	Monocorial biamniótica (primer gemelo)	25	10	STFF	33	Varón	2400	9/10	Cesárea pretérmino
3		33	20	Ectasia piélica bilateral	40	Varón	3340	9/10	Favorable
4	Única	28	20	No	40	Varón	3550	9/10	Favorable
5	Bicorial biamniótica (segundo gemelo)	28	14	No	36	Mujer	2710	8/10	Favorable
6		33	23	No	38	Mujer	2800	10/10	Favorable
7	Única	29	15	No	41	Varón	3340	9/10	Favorable
8	Única	28	9	No	38	Mujer	3320	9/10	Favorable
9	Única	29	11	No	41	Varón	3440	8/10	Favorable
10	Única	32	9	No	39	Varón	3220	10/10	Favorable
11	Única	26	8	No	39	Mujer	3520	9/9	Favorable
12	Única	33	12	Estenosis/ insuficiencia pulmonar	40	Mujer	2870	9/10	Cateterismo día +7 cierre de VP. Estable
13	Única	26	8	PVUD	39	Varón	3220	9/10	Favorable
14	Única	33	12	Gastrosquisis	37	Varón	1800	9/9	Intervenido 4 ocasiones

ASDA: arteria subclavia aberrante derecha; EG: edad gestacional; PVUD: persistencia de vena umbilical derecha; STFF: síndrome de transfusión feto-fetal; VVU: variz de vena umbilical.

del diámetro de la variz en los controles ecográficos sucesivos, pero en ninguno de los casos se encontraron signos tromboticos de la variz.

Respecto a la asociación con otros hallazgos morfológicos, en 5 de los 14 casos (35%) se detectaron otras anomalías, casi todas cardiovasculares: una arteria subclavia derecha aberrante (ASDA), doble lesión (estenosis/ insuficiencia) de la válvula pulmonar, persistencia de vena umbilical derecha y dos anomalías no vasculares que incluyeron gastrosquisis y ectasia piélica bilateral. El estudio de cariotipo fetal se ofreció a las pacientes con anomalías asociadas, y fue aceptado por los padres sólo en un caso que resultó normal. Durante el seguimiento, un caso mostró restricción del crecimiento intrauterino que finalizó a las 38 semanas mediante inducción de parto, con buena evolución.

Los resultados perinatales fueron favorables en todos los casos. La edad gestacional media en el momento del parto fue de 38 semanas. Sólo uno de los casos, una gestación gemelar monocorial, requirió finalización pretérmino del embarazo debido a las complicaciones derivadas del síndrome de transfusión feto-fetal. La gestación con gastrosquisis

asociada con la variz de la vena umbilical intra-abdominal evolucionó hasta el término, sin otras complicaciones y el neonato fue remitido al servicio de Cirugía Pediátrica para la corrección del defecto de la pared abdominal que también evolucionó favorablemente después de la cirugía.

DISCUSIÓN

Se reporta una serie de 14 casos con diagnóstico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal, todos diagnosticados en la segunda mitad de la gestación. En esta serie destaca la ausencia de cromosomopatías y el escaso número de complicaciones perinatales.

La variz de la vena umbilical intra-abdominal fetal es un hallazgo ecográfico infrecuente aunque, gracias a la sistematización en la exploración morfológica fetal y la generalización del doppler color, su diagnóstico ha aumentado en los últimos años.⁵ Las series publicadas refieren una incidencia de 1-2.5 casos por cada 1,000 embarazos.^{3,4} En nuestra serie la incidencia fue de 0.5 por cada 1,000 embarazos. Lo común es que el diagnóstico se

establezca entre el segundo o tercer trimestre del embarazo.^{2,3,5} Las series con mayor número de casos coinciden con la nuestra en la edad gestacional media al diagnóstico de 28-29 semanas, sin que hasta el momento haya casos detectados antes de las 16 semanas de embarazo.^{3,4,6-8}

La detección ecográfica prenatal de la variz de la vena umbilical intra-abdominal se realiza, habitualmente, en un corte axial del abdomen fetal donde se objetiva una masa oval, anecoica, próxima a la pared abdominal fetal y dependiente de la vena umbilical.⁶ La aplicación de doppler color en ese punto muestra señal vascular con flujo bidireccional.^{2,3} (Figura 1) Los criterios para determinar la dilatación anormal de la porción intra-abdominal de este vaso ya se han definido.^{6,8,9}

El diámetro medio de la dilatación en el momento del diagnóstico suele estar en torno a los 9-12 mm,^{3,4,10} de forma similar a lo encontrado en nuestra serie. En algunos casos se ha descrito aumento de este diámetro con la edad gestacional, sin poder establecerse una relación entre el diámetro máximo y las complicaciones perinatales.^{3,10}

En la bibliografía actual, el diagnóstico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal se relaciona con incidencia aumentada de cromosopatías y anomalías morfológicas, en su mayoría cardiovasculares, estructurales o funcionales, incluido el hidrops (2%) y la anemia fetal (5%).⁴ Los defectos cromosómicos son muy variables, según las series publicadas, aunque casi todas coinciden en riesgo mayor en los casos con anomalías asociadas, en los que alcanza 27%.⁴ En los casos de várices aisladas, la incidencia de cromosopatías es baja, por lo que el estudio cromosómico es motivo de controversia y, por lo general, no se recomienda.^{3,4} En nuestra serie no se encontraron cromosopatías, ni en el grupo aislado, ni en el grupo de anomalías estructurales asociadas. De acuerdo con las recomendaciones después del diagnóstico se realizó un estudio morfológico exhaustivo, implícito en la evaluación ecográfica de nuestro centro, como hospital de referencia, en dos casos se detectaron marcadores menores de cromosopatía (ASDA y ectasia piélica), pero no se encontraron aneuploidías.

En nuestra serie todos los casos evolucionaron de forma favorable. Sin embargo, las primeras publicaciones acerca de la variz de la vena umbilical intra-abdominal alertaban una alta tasa de complicaciones obstétricas, incluso de 44% de muerte fetal intrauterina, quizá secundaria a trombosis de la variz, insuficiencia cardíaca o anomalías congénitas

en el contexto de aneuploidías.^{6,8,9,11} Ante la alta frecuencia de muerte fetal intrauterina en las primeras series, se recomendó la monitorización fetal temprana, entre las 28 y 34 semanas y la finalización del embarazo luego de alcanzar la madurez pulmonar.¹² A pesar de estos primeros trabajos, en la actualidad la mayoría de los autores reporta series con buenos resultados perinatales, en las que recomiendan que el seguimiento sea más estricto si aparecen cambios significativos en el diámetro de la dilatación.⁵ No obstante, en términos generales se recomienda una conducta expectante, especialmente en los casos de variz de la vena umbilical intra-abdominal aislada no complicados, que suelen representar, aproximadamente, 70% del total.^{3,5}

CONCLUSIÓN

El hallazgo de una variz de la vena umbilical intra-abdominal sigue encerrando un significado incierto, con mejor pronóstico en casos aislados. Después del diagnóstico debe realizarse una evaluación ecográfica exhaustiva, controles ecográficos seriados, y siempre que existan anomalías asociadas, ofrecer la realización de cariotipo fetal. A pesar del reducido número de casos reportados, el predominio de resultados favorables en la evolución de los fetos con diagnóstico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal viene a confirmar los resultados de las series más recientes. No obstante, en vista de la asociación de la variz de la vena umbilical intra-abdominal con casos de anomalías congénitas y muerte fetal intrauterina, la exploración exhaustiva del feto, el seguimiento estrecho y la monitorización temprana son medidas de vigilancia que siguen vigentes por su inocuidad y utilidad en la prevención de complicaciones perinatales.

Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Fondo Español de Investigaciones Sanitarias (FIS# PI081712 y BA#09/90011).

REFERENCIAS

1. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, et al. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:741-750.

2. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Moran O, Kassif E, et al. Isolated fetal umbilical vein varix--prenatal sonographic diagnosis and suggested management. *Prenat Diagn* 2009;29:229-233.
3. Byers BD, Goharkhay N, Mateus J, Ward KK, et al. Pregnancy outcome after ultrasound diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein varix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:282-286.
4. Fung TY, Leung TN, Leung TY, Lau TK. Fetal intra-abdominal umbilical vein varix: what is the clinical significance? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:149-154.
5. Mankuta D, Nadjari M, Pomp G. Isolated fetal intra-abdominal umbilical vein varix: clinical importance and recommendations. *J Ultrasound Med* 2011;30:273-276.
6. Mahony BS, McGahan JP, Nyberg DA, Reisner DP. Varix of the fetal intra-abdominal umbilical vein: comparison with normal. *J Ultrasound Med* 1992;11:73-76.
7. White SP, Kofinas A. Prenatal diagnosis and management of umbilical vein varix of the intra-amniotic portion of the umbilical vein. *J Ultrasound Med* 1994;13:992-994.
8. Sepulveda W, Mackenna A, Sanchez j, Corral E, Carstens E. Fetal prognosis in varix of the intrafetal umbilical vein. *J Ultrasound Med* 1998;17:171-175.
9. Allen SL, Bagnall C, Roberts AB, Teele RL. Thrombosing umbilical vein varix. *J Ultrasound Med* 1998;17:189-192.
10. Zalel Y, Lehavi O, Heifetz S, Aizenstein O, et al. Varix of the fetal intra-abdominal umbilical vein: prenatal sonographic diagnosis and suggested in utero management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:476-478.
11. Viora E, Sciarrone A, Bastonero S, Errante G, Campogrande M. Thrombosis of umbilical vein varix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:212-213.
12. Ipek A, Kurt A, Tosun O, Gumus M, et al. Prenatal diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein varix: report of 2 cases. *J Clin Ultrasound* 2008;36:48-50.



Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. Evidencias clínicas de su empleo

José Luis Neyro,^{1,2} María Jesús Cancelo,³ Santiago Palacios⁴

RESUMEN

El incremento del remodelado óseo, luego del déficit estrogénico, es uno de los mecanismos fundamentales de la osteoporosis postmenopáusica. Desde el punto de vista molecular es el incremento del RANK-L, el principal mediador que permite la formación, supervivencia y desarrollo de los osteoclastos. Para evaluar los efectos de la inhibición del RANK-L se han utilizado múltiples modelos, entre ellos la sobreexpresión de osteoprotegerina en ratones y ratas transgénicas y mediante otros modelos, que incluyen el tratamiento con osteoprotegerina recombinante. Los resultados de estos estudios muestran que la inhibición del RANK-L incrementa la densidad mineral ósea y mejora la geometría y resistencia del hueso. En diversos ensayos clínicos se ha investigado el potencial de denosumab como fármaco antirresortivo para tratar y prevenir las osteopatías. El denosumab es un anticuerpo monoclonal, totalmente humano, del que hace poco se publicaron los resultados de ensayos clínicos aleatorizados a ocho años en donde se demuestra el incremento de la densidad mineral ósea en diferentes localizaciones y a cinco años para prevenir fracturas vertebrales y de cadera. Se revisan los datos fundamentales del mecanismo de inhibición del RANK-L y los resultados de los diversos ensayos clínicos con denosumab.

Palabras clave: osteoporosis postmenopáusica, RANK-L, inhibición de RANK-L, denosumab.

ABSTRACT

The increase bone turnover is the most important fact at the physiopathology of postmenopausal osteoporosis. At the molecular level it is the increase of the RANK-L the principal mediator who allows the osteoclasts formation, survival and development of them. Multiple models have been in use in preclinical investigations for evaluating the effects of the inhibition of the RANKL, between which it is included on OPG's over-expression in mice and transgenic mouse and by means of other models that include the treatment with recombinant OPG. The results of these studies show that RANKL's inhibition improves the DMO as well as the geometry and resistance of the bone. Several references clinical trials have investigated the potential of denosumab as antiresorptive drug for the prevention and treatment of bone disease. It is a monoclonal antibody, the first fully human, which were recently published results of randomized clinical trials to eight years for increasing BMD in different locations and five years for the prevention of vertebral and hip fractures. We review the fundamentals of the mechanism of inhibition of RANK-L and the results of several clinical trials of Denosumab

Key words: Postmenopausal Osteoporosis, RANK-L, RANK-L inhibition, Denosumab.

RÉSUMÉ

L'augmentation du remodelage osseux, puis du déficit oestrogènes, est l'un des mécanismes fondamentaux de l'ostéoporose post-ménopausique. Depuis le point de vue moléculaire est l'augmentation du Rank-L, le médiateur principal qui permet la formation, de survie et développement des ostéoclastes. Pour évaluer les effets de l'inhibition de RANKL plusieurs modèles ont été utilisés, y compris la surexpression ostéoprotégérine chez des souris transgéniques et des rats par d'autres modèles, qui comprennent le traitement par l'ostéoprotégérine recombinant. Les résultats de ces études montrent que l'inhibition de la densité de RANK-L augmente minérale osseuse et de la géométrie et améliore la solidité des os. Dans plusieurs essais cliniques ont étudié le potentiel de denosumab en tant que médicament inhibiteur de la résorption pour traiter et prévenir les maladies osseuses. Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, qui a récemment publié les résultats d'essais randomisés à huit années au cours desquelles la preuve de l'augmentation de la densité minérale osseuse à différents endroits et cinq ans pour prévenir les fractures vertébrales et de la hanche. Nous passons en revue les éléments fondamentaux du mécanisme d'inhibition de RANK-L et les résultats de divers essais cliniques observés avec dénosumab.

Mots-clés: ostéoporose post-ménopausique, RANK-L, inhibant RANKL, le denosumab.

RESUMO

Remodelação óssea aumentada após a deficiência de estrogênio, é um dos mecanismos fundamentais da osteoporose pós-menopáusica. De um ponto de vista molecular é aumentado RANK-L, o que permite a formação de mediador principal e sobrevivência do desenvolvimento dos osteoclastos. Para avaliar os efeitos da inibição do RANK-L vários modelos foram utilizados, incluindo a superexpressão osteoprotegerina em ratos transgênicos e os ratos por outros modelos, que incluem o tratamento com osteoprotegerina recombinante. Os resultados destes estudos mostram que a inibição do sistema RANK-L aumenta a densidade mineral óssea e geometria e melhora a resistência do osso. Em vários estudos clínicos investigaram o potencial de denosumab como droga anti-reabsorção para o tratamento e prevenção de doenças dos ossos. Denosumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que recentemente publicou os

resultados de ensaios clínicos randomizados a oito anos em que a evidência do aumento na densidade mineral óssea em locais diferentes e de cinco anos para prevenir fraturas vertebrais e de quadril. Vamos rever os fundamentos do mecanismo de

inibição de RANK-L e os resultados de vários ensaios clínicos com denosumab.

Palavras-chave: osteoporose pós-menopausa, RANK-L, inibindo RANKL, denosumab.

El hueso es un tejido dinámico en continuo proceso de renovación. Debido a que el estrés diario sobre el esqueleto produce daños y microfracturas, es decisivo que exista un proceso fisiológico que repare el hueso dañado y reemplace el hueso antiguo con uno nuevo. En los últimos diez años, algunos notables progresos en biología molecular y genética han conducido al mejor entendimiento de los complejos procesos que regulan el metabolismo óseo y de las señales e interacciones que se establecen para ello; esto ha permitido abrir un interesante camino en la investigación de nuevos tratamientos contra la osteoporosis.¹

El sistema RANK/RANK-L/OPG (receptor activador del factor nuclear kappa β y su ligando del RANK/osteoprotegerina) se identificó hace poco más de diez años. Su importancia en la fisiología ósea es de tal magnitud,^{1,2} que ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo óseo.^{2,3}

Denosumab es un anticuerpo monoclonal, el primero totalmente humano, que actúa como un potente y totalmente específico inhibidor del ligando del RANK (RANK-L).^{2,5} Esta unión evita la interacción del RANK-L-RANK⁶ al inhibir la formación, la función y la supervivencia de

los osteoclastos, lo que a su vez disminuye la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.¹⁻⁴ Denosumab fue aprobado en los dos últimos años, primero por la FDA y luego por la Unión Europea para tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y, también (aunque se sale del ámbito de la actuación ginecológica), para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas.^{2,3}

El objetivo de este escrito es revisar los pormenores más importantes de la participación del sistema RANK/RANK-L/OPG en la fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica, conocer cómo se secreta y su inhibición farmacológica. Además, conocer los mecanismos de acción del denosumab y revisar las evidencias clínicas que avalan su indicación en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, a la luz de los resultados de los ensayos clínicos con asignación al azar publicados hasta ahora.

Recuerdo fisiopatológico de la osteoporosis posmenopáusica

A pesar de su apariencia, el hueso es un tejido de extraordinaria actividad y dinamismo. De manera continua tiene procesos de reparación que ocurren en las unidades de remodelación ósea de la superficie del hueso cortical y trabecular.⁷ El remodelado sigue una secuencia de tiempo que dura, aproximadamente, seis meses. De manera esquemática, se diferencian cuatro etapas:^{3,7}

1. Activación de los precursores de osteoclastos que maduran hacia osteoclastos multinucleados, dirigidos por diversas citocinas locales proinflamatorias y hormonas, y determinados factores mecánicos.^{1,3}
2. Resorción de hueso por los osteoclastos, lo que causa una cavidad por resorción. Este proceso dura, aproximadamente, tres semanas.
3. Inversión de la señal de resorción, mediante órdenes locales sólo conocidas en parte.⁵
4. Formación de hueso nuevo que llena la cavidad por resorción. Esta fase dura varios meses.

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina y Odontología. Grupo de trabajo de Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Universidad del País Vasco. EHU-UPV.

² Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, España.

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá de Henares, España.

⁴ Instituto Palacios, Salud de la mujer. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José Luis Neyro. Gran Vía 81-4º. Bilbao 48011, España. Correo electrónico: jlneyro@sego.es
Recibido: julio 2012. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Neyro JL, Cancelo MJ, Palacios S. Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. Evidencias clínicas de su empleo. Ginecol Obstet Mex 2013;81:146-157.

Los osteoclastos derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica. Para su diferenciación en osteoclastos maduros es preciso la expresión del factor macrofágico estimulante de colonias por los osteoblastos del estroma en una acción sinérgica. Además, para completar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANK-L por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos. Los osteocitos regulan el reclutamiento y la función de los osteoclastos al inducir la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Recientemente se determinó, a pesar de lo anterior, que los osteocitos expresan mayor cantidad de RANK-L y que son capaces de estimular, *in vitro*, la osteoclastogénesis en mayor medida que los osteoblastos y que las células estromales de la médula ósea.⁵ Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente, las funciones de los osteoblastos.^{6,7}

Las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento actúan en los receptores de osteoblastos y otras células para inducir la producción del RANK-L. Algunos de estos factores también suprimen la producción de la osteoprotegerina por los osteoblastos, aumentando el cociente RANK-L/OPG. En esta situación, el RANK-L libre actúa en los precursores de los osteoclastos (CFU-M), en donde aumenta su fusión y maduración, y también sobre los osteoclastos maduros, donde incrementa su actividad y los protege de la apoptosis.

Además de la hormona paratiroidea, otros agentes pro-resortivos regulan la expresión del RANK-L o la osteoprotegerina, como: las interleucinas IL-1, IL-7 e IL-17; el TNF α , los glucocorticoides y la vitamina D. Además, muchas moléculas que inhiben la resorción ósea, como los estrógenos, el IFN α , el TGF β y las interleucinas IL-4 e IL-13, también han demostrado regular el equilibrio RANKL/OPG.^{3,8}

En última instancia, la liberación de enzimas lisosomales por el osteoclasto maduro y activo produce, en la zona de contacto con el hueso, reacciones de degradación de la matriz que disuelven las sales minerales del hueso. Hace poco se conoció cómo la catepsina K, proteasa de cisteína que se expresa selectivamente en los osteoclastos y que conduce a la degradación de las proteínas de la matriz ósea, tiene un papel relevante en este proceso.^{1,7,8} La deficiencia de catepsina K en el humano disminuye la resorción y osteopetrosis. La resorción osteoclástica depende de factores reguladores externos, como la hormona paratiroidea, la

1,25-dihidroxivitamina D3 y la calcitonina. Otros factores que afectan la funcionalidad de los osteoclastos son los glucocorticoides y las prostaglandinas.³

Condiciones fisiológicas como la menopausia o patológicas como las metástasis óseas o la artritis reumatoide, conducen a que la cantidad de hueso eliminado por los osteoclastos supera al remplazado durante el proceso de formación ósea por los osteoblastos. Esta situación conduce a la pérdida neta de masa ósea e incremento de la fragilidad y, por tanto, de riesgo de fractura. La acción de los osteoclastos puede regularse de tres maneras:

1. Diferenciación de las células precursoras a osteoblastos; para esto resultan imprescindibles dos citocinas: el factor estimulante de las colonias macrofágicas y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa β (RANK-L). Su presencia estimula la transformación de células precursoras a osteoclastos.⁵
2. La actividad de los osteoclastos puede traducirse en: capacidad de migración a través de la superficie ósea, síntesis y secreción de enzimas hidrolíticas, como la catepsina K, acidificación del espacio entre la célula y el lugar de resorción y la capacidad de internalizar los productos de degradación.^{6,9} Cuando genéticamente se altera alguna de estas acciones sobrevienen los defectos en la resorción, que son los que llevan a un estado de osteopetrosis. *In vitro*, RANK-L activa de manera dosis-dependiente la actividad de los osteoclastos.^{7,8}
3. Supervivencia del osteoclasto maduro. En ausencia de factor estimulante de las colonias macrofágicas y de RANK-L la cantidad de osteoclastos maduros desciende significativamente, pero su sobre-expresión permite que sobrevivan largo tiempo, lo que a su vez hace que se incremente la resorción.

A menor cantidad de osteoclastos, menor diferenciación. La supervivencia de los osteoclastos maduros o su actividad resortiva son las posibles vías de actuación para tratar las enfermedades hiperresortivas del esqueleto.

Sistema RANK/RANK-L/ osteoprotegerina en la fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica

Los efectores finales de todo el proceso de remodelado se conocieron apenas a finales del decenio de 1990: el ligando

del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANK-L), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina, todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). El RANK-L es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citocinas y factores de crecimiento pro-resortivo. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de los osteoclastos y sus precursores (el RANK) estimula la fusión de los pre-osteoclastos, promueve la adhesión de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis. (Figura 1)^{3,6,10} La osteoprotegerina es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo que impide la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la osteoprotegerina impide que cada una de las acciones del RANK-L disminuya el número de osteoclastos y aumenta su apoptosis.^{3,7,11} (Figura 2)

Con base en el conocimiento de los efectos antagónicos de las proteínas RANK-L y la osteoprotegerina, es fácil entender que la remodelación ósea depende, en última instancia, del equilibrio entre ambas que, a su vez, están influidas por los múltiples factores. La “teoría de la convergencia” considera que el sistema RANK-L/RANK/osteoprotegerina es el efector final de la mayor parte de los

factores reguladores del remodelado óseo. (Figura 3)^{1,3,12}

El principal papel fisiológico del sistema RANK-L/RANK/osteoprotegerina es la regulación del remodelado óseo, que interviene en una amplia variedad de enfermedades óseas en donde sucede un desequilibrio entre la formación y la resorción.^{3,11,12} En modelos animales se han comprobado otras funciones exo-esqueléticas relacionadas con las calcificaciones vasculares, el sistema inmunitario y el desarrollo de la glándula mamaria, abriéndose interesantes puertas a futuras terapias para neoplasias en estas localizaciones.¹³⁻¹⁶ En enfermedades caracterizadas por alteraciones locales del remodelado óseo, como la enfermedad ósea de Paget, se han identificado mutaciones de los genes del RANK-L y de la osteoprotegerina (y de sus transductores intracelulares). En las articulaciones inflamadas de modelos animales de artritis reumatoide se ha observado una temprana activación del RANK-L y supresión de la osteoprotegerina. En metástasis óseas también se ha visto cómo las células cancerosas son capaces de aumentar el cociente RANK-L/osteoprotegerina, lo que estimula la resorción ósea y permite a las células cancerosas disponer de espacio para crecer dentro del hueso. Lo mismo ocurre en el mieloma múltiple, cuyas células son incluso más destructivas para el hueso.^{6,11, 14} Así, pues, las implicaciones del conocimiento del complejo sistema RANK/RANK-L osteoprotegerina podrían explicar el equilibrio óseo negativo que originan muchas enfermedades en las que el sistema inmunitario tiene un papel relevante, como: leucemia, metástasis óseas, o determinadas infecciones virales.

Los estrógenos reducen la expresión de RANK-L, aumentan la secreción de osteoprotegerina y tienen otros efectos indirectos, como la supresión de la interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-7 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y aumentan la producción de IGF-1 y TGF- β por parte de los osteoblastos, lo que en gran medida controla la osteoclastogénesis.^{3,11,12} Si la menopausia implica pérdida estrogénica, significa que la capacidad reguladora se reduce considerablemente y el aumento de la actividad RANK-L/RANK pareciera ser el responsable de la pérdida ósea que se experimenta durante la postmenopausia.^{3,12} Las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea (PTH) aumentan el RANK-L y disminuyen la expresión de la osteoprotegerina por los osteoblastos, lo que origina un efecto catabólico en el hueso. Sin embargo, las concentraciones intermitentes de PTH no parecen alterar la

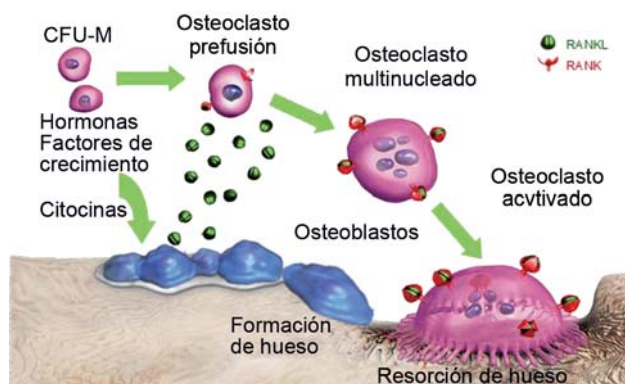


Figura 1. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema RANKL/RANK: el ligando del RANK se une a su receptor RANK que provoca la maduración de los osteoclastos pre-fusionados hacia osteoclastos multinucleados y, finalmente, hacia osteoclastos activados. Es el mediador esencial de la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos (en hueso trabecular y cortical) (modif. de la referencia 8: Boyle WJ et al. *Nature* 2003;423:337-42.) CFU-M: unidades formadoras de colonias de monocitos, precursores de los osteoclastos.

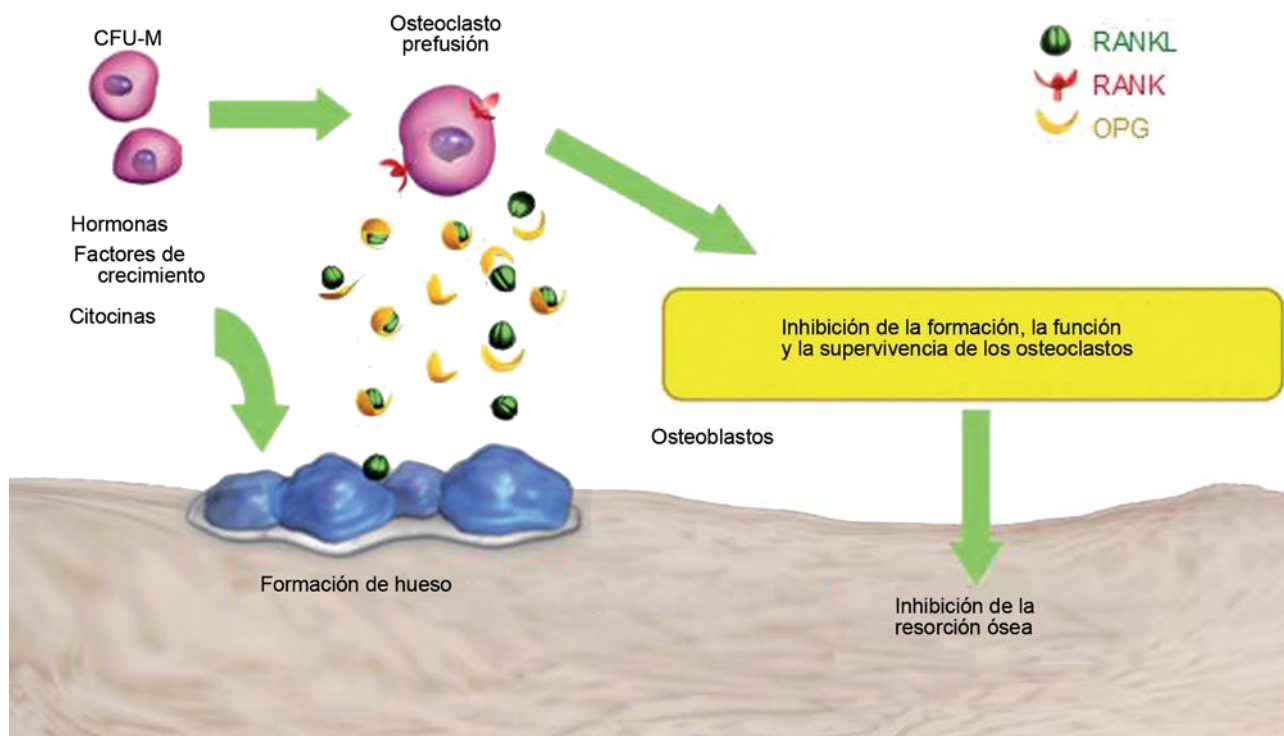


Figura 2. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema RANKL/RANK/OPG: el receptor señuelo OPG, que es una proteína, evita la unión del RANKL al RANK e inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto (modificado de la referencia 8: Boyle WJ et al. *Nature* 2003;423:337-342).

CFU-M: unidades formadoras de colonias de monocitos, precursores de los osteoclastos.

relación osteoprotegerina-RANK-L, lo que podría explicar la disparidad de efectos de ésta (anabolismo o catabolismo) en el hueso, en función de su pauta de administración.¹⁷⁻¹⁹

El inhibidor natural del sistema RANK es la osteoprotegerina, miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) que, a diferencia de todos sus parientes, no permanece luego de su síntesis como una proteína trans-membrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células, sino que es secretada y no permanece anclada en la membrana.^{3,9} La osteoprotegerina la producen los osteoblastos y células estromales, funciona como antagonista del efecto del RANK-L mediante su unión a esta molécula, impidiendo así el acoplamiento al receptor del RANK-L de los osteoclastos, modulando así su diferenciación, actividad y supervivencia.^{10,11} (Figura 2)

Cada vez se conocen mejor los mecanismos de regulación del remodelado óseo; siguen abiertas las apasionantes líneas de investigación de las vías de señalización derivadas de la familia de proteínas Wnt, integrada por una serie

de moléculas de señalización celular.⁹ Un punto clave de la vía de señalización de los Wnt es la regulación de la estabilidad de la proteína citoplasmática β -catenina, que actúa como un co-activador transcripcional de la vía. En ausencia de la señal Wnt, un complejo citoplasmático formado por distintas proteínas de anclaje y diversas cinasas, como Gsk3 β o Ckl α , promueve la fosforilación de β -catenina que, de esta manera, queda marcada para su degradación. Las proteínas de la vía de señalización Wnt participan en diversos tejidos: piel, graso o hematopoyético.^{6,9} La esclerostina, proteína secretada por los osteocitos, actúa como regulador negativo de la diferenciación y función de los osteoblastos e inhibidor de la formación ósea. En los humanos, la falta de esclerostina incrementa la formación ósea y la osteopetrosis. Explorar, en el futuro próximo, el potencial terapéutico de la esclerostina es la diana terapéutica de los tratamientos anabólicos. El desarrollo de anticuerpos bloqueadores de esclerostina parece una atractiva posibilidad terapéutica en contra de la pérdida ósea.²⁰

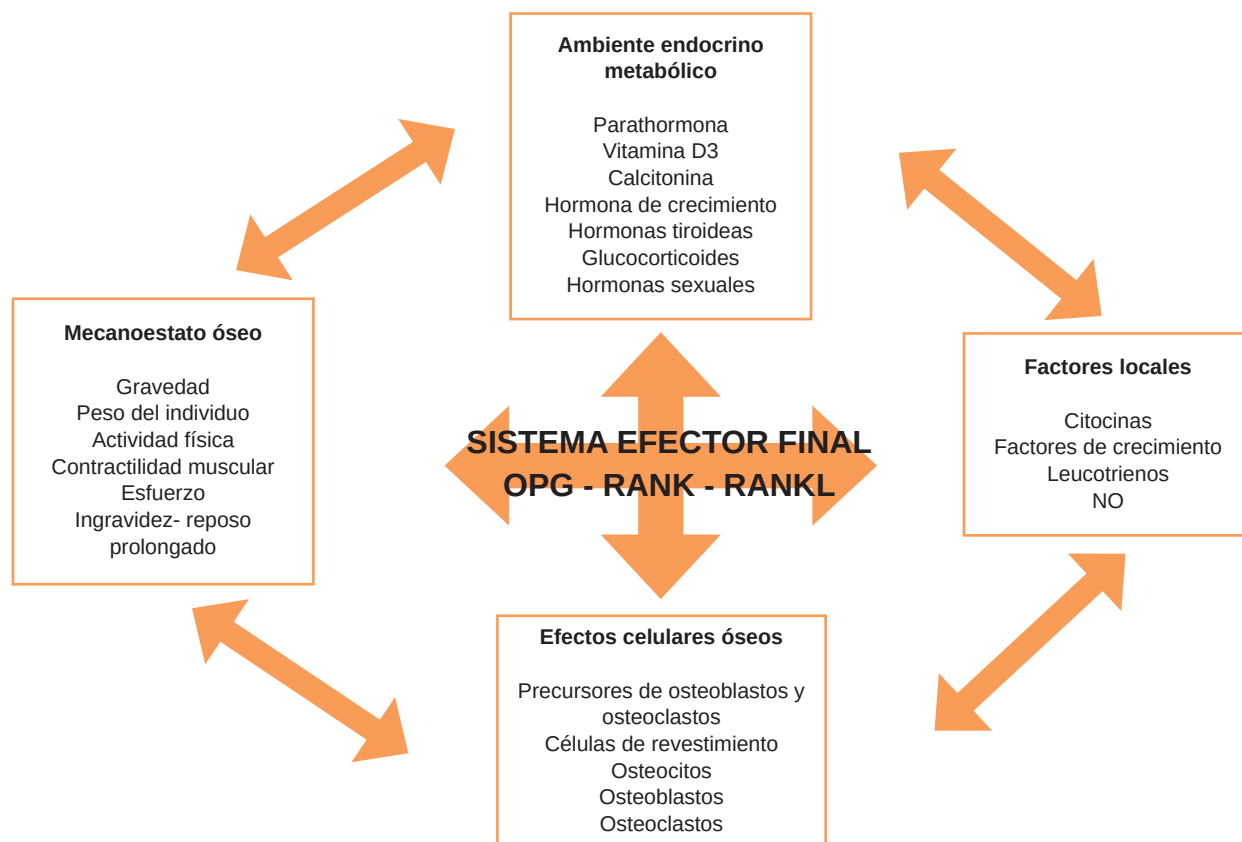


Figura 3. Teoría de la convergencia: confluencia de los factores moduladores del remodelado óseo en el sistema efector final del RANK/ RANK L/OPG (adaptado de la referencia 12: Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Osteoporosis, 2004. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Ed: Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Disponible en: Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Osteoporosis, 2004. Sociedad Española de Geriatría y gerontología. Ed: Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/6696048/Gui-a-Osteoporosis>).

Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Se trata de un anticuerpo monoclonal totalmente humano, dirigido al RANK-L, que imita los efectos de la osteoprotegerina, un inhibidor endógeno fisiológico del RANK-L que bloquea de forma natural la resorción ósea, pero con una semivida plasmática mucho más duradera.^{6,7,11} En la actualidad están en marcha, o terminados, 46 estudios aleatorios y controlados en los que denosumab se compara con placebo o con diversos fármacos con indicación a pacientes con enfermedades del metabolismo óseo, como: alendronato (ALN), teriparatida y ácido zoledrónico. Estos estudios comparan su eficacia y seguridad en el control y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y prevención de la pérdida de masa ósea asociada con

las metástasis del cáncer de próstata, mieloma múltiple, tumores sólidos, tumores de células gigantes, artritis reumatoide o la relacionada con el tratamiento con inhibidores de aromatasa en pacientes con cáncer de mama, etc.²¹ Todo ello condiciona que en la actualidad se disponga de más de veinte mil pacientes participantes y estudiados en ensayos controlados y aleatorios fase III.

La eficacia y seguridad de denosumab se evaluaron, inicialmente, en un estudio de fase II, con asignación al azar y doble ciego, de búsqueda de dosis, en el que 412 mujeres postmenopáusicas lo recibieron durante 12 meses por vía subcutánea cada tres meses (a dosis de 6, 14 o 30 mg) o cada seis meses (a dosis de 14, 60, 100 y 210 mg), tratamiento no enmascarado con alendronato semanal (a dosis de 70 mg) o placebo.²² El tratamiento con denosumab

se asoció con rápido aumento de la densidad mineral ósea en la columna, cadera y tercio distal del radio que fue superior al observado con placebo y similar o, incluso, superior (en la cadera y extremo distal del radio) al encontrado con 70 mg de alendronato sódico semanal.²² A partir de este estudio las dosis óptimas consideradas son las de 30 mg cada tres meses y 60 mg cada seis meses.²²

La eficacia de denosumab se confirmó posteriormente en cuatro estudios fase III efectuados en mujeres con osteopenia u osteoporosis posmenopáusica. En un estudio controlado con asignación al azar, estratificado en función de los años de posmenopausia (más de cinco años o cinco años o menos), doble-ciego, de dos años de duración, realizado en 332 mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (T en columna lumbar entre -1.0 y -2.5), se comparó la eficacia de denosumab 60 mg por vía subcutánea cada seis meses con la de placebo.²³ Denosumab aumentó significativamente la densidad mineral ósea en la columna lumbar a los dos años, en comparación con placebo (6.5 vs -0.6%, $p < 0.0001$), y lo hizo de forma independiente de los años transcurridos desde la menopausia.

En otro estudio controlado y con asignación al azar, doble-ciego, con doble simulación efectuado en 1,189 mujeres postmenopáusicas con una puntuación T de -2.0 o inferior en la columna lumbar o cadera total, se comparó la eficacia de denosumab a la misma dosis, con la de alendronato sódico a dosis de 70 mg semanales.²⁴ En ese estudio, luego de un año de tratamiento, denosumab se mostró superior a alendronato sódico en el aumento de la densidad mineral ósea en la cadera total (3.5 vs 2.6%, $p < 0.0001$) y en el resto de localizaciones óseas; ambos fármacos mostraron un perfil similar de seguridad. Esta aparente superioridad de denosumab sobre alendronato sódico en el incremento de la densidad mineral ósea quedó demostrada en otro estudio controlado y con asignación al azar, doble-ciego, con doble simulación, en el que 504 mujeres postmenopáusicas, con una T en la columna lumbar o la cadera de entre -2.0 y -4.0, que habían recibido de forma no enmascarada 70 mg de alendronato sódico semanal por vía oral durante 320 días, se asignaron al azar a continuar tratamiento con alendronato sódico a la dosis de 70 mg semanales o cambiar a denosumab a la dosis estándar durante un año.²⁵ Las mujeres que cambiaron a denosumab experimentaron un incremento de la densidad mineral ósea en la cadera al año de tratamiento de 1.9% comparado con 1.05% observado en el grupo que recibió

alendronato sódico ($p < 0.0001$); el incremento de la densidad mineral ósea también fue significativamente superior con denosumab en CL, cuello del fémur y tercio distal del radio; ambos fármacos tuvieron un perfil de seguridad similar.

En un análisis *post hoc* de las pacientes de los dos últimos estudios controlados con asignación al azar, se encontró que las tratadas con denosumab por vía subcutánea se declararon más satisfechas que las que recibieron semanalmente alendronato sódico por vía oral.²⁶ Todo esto resulta particularmente interesante en un momento en el que muchas de nuestras pacientes cumplen sus primeros cinco y más años de tratamiento con bisfosfonatos orales.

Estudio FREEDOM

FREEDOM es un estudio internacional, controlado, doble ciego, con asignación al azar, fase III, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de denosumab en la reducción del riesgo de fractura en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis. Se incluyeron 7,808 pacientes para recibir 60 mg de denosumab ($n=3,902$) o placebo ($n=3,906$) por vía subcutánea cada seis meses. El objetivo primario fue: determinar la reducción de nuevas fracturas vertebrales a los 36 meses y, como objetivo secundario: evaluar el tiempo transcurrido hasta la primera fractura no vertebral y la primera fractura de cadera. Se incluyeron pacientes tratadas previamente con bisfosfonatos orales, siempre y cuando los hubieran recibido durante menos de tres años y al menos 12 meses antes del inicio de denosumab. La media de edad de los sujetos fue de 72.3 años y las medias de puntuaciones T (T-score) de la densidad mineral ósea de -2.8 en la columna lumbar, -1.9 en la cadera total y -2.2 en el cuello femoral.²⁷ El tratamiento con denosumab redujo de forma significativa el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales frente a placebo (Figura 4).²⁷

En un subestudio de 441 pacientes efectuado en el mes 36, denosumab incrementó significativamente la densidad mineral ósea en 9.2% en la columna lumbar y 6.0% en la cadera total en comparación con placebo ($p < 0.001$). Además, denosumab redujo de manera importante el C-telopéptido sérico (CTX) en 86, 72 y 72% en los meses 1, 6 y 36, respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0.001$) en los 160 pacientes incluidos en un subestudio de marcadores de recambio óseo.^{27,28} No hubo diferencias significativas en la incidencia global de

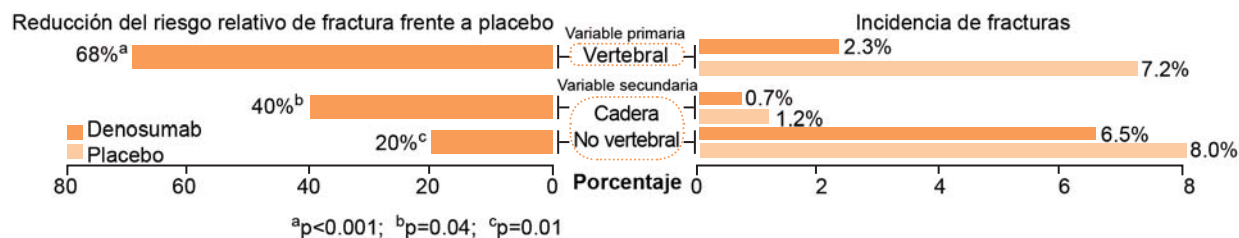
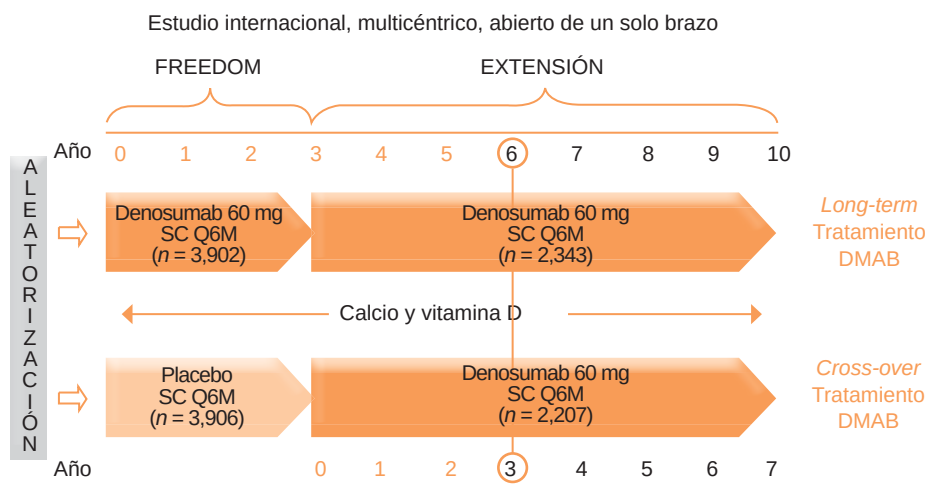


Figura 4. Resumen de los resultados del estudio FREEDOM; se aprecia reducción (siempre significativa) a tres años del riesgo relativo de fracturas vertebrales (-68%), no vertebrales (-20%) y de cadera (-40%). Igualmente, en el lado derecho se muestran las incidencias totales comparadas de las fracturas de esas localizaciones, respecto de lo ocurrido en el grupo de placebo (modificado de la referencia 27).

efectos adversos entre los sujetos tratados con denosumab y los que recibieron placebo (92.8% frente a 93.1%, respectivamente). El 82% de las pacientes completaron el estudio y 76% recibieron todas las inyecciones. No se observaron diferencias significativas en la incidencia global de neoplasias malignas, eventos cardiovasculares e infecciones. Se notificaron casos de eccema en 3.0% de las pacientes del grupo de denosumab frente a 1.7% del grupo placebo ($p < 0.001$) y de celulitis, como efecto adverso grave, en 0.3% del grupo de denosumab *versus* menos de 0.1% en el grupo placebo ($p=0.002$). También se describieron las siguientes diferencias significativas

entre denosumab y placebo: 1) caídas no asociadas con una fractura (4.5 vs 5.7%, $p = 0.02$), 2) flatulencia (2.2 vs 1.4%, $p = 0.008$) y 3) conmoción (menos de 0.1 vs 0.3%, $p = 0.004$), respectivamente. En este estudio ningún sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-denosumab y no se notificaron casos de osteonecrosis de los maxilares a los tres años de seguimiento.^{27,28}

Hace más de un año se reportaron los resultados de la primera extensión a cinco años de este estudio²⁹ (Figura 5) que continuará hasta los diez años, con la confirmación de que la reducción de las fracturas vertebrales continúa en los años cuatro y cinco, manteniéndose un ritmo adecuado de



Criterios de inclusión:

- Pacientes que hayan completado el estudio FREEDOM (visitas completas durante los tres años del estudio, que no hayan descontinuado el producto, y que no hayan perdido más de una dosis).
- No estén recibiendo al momento de iniciar el estudio ningún otro tratamiento para la OPM.

Figura 5. Diseño del estudio de extensión de FREEDOM durante diez años, abarca incluso cuatro y cinco años (los resultados se muestran en el texto), con diseño internacional, prospectivo, abierto con brazo terapéutico sin comparación para la extensión. Por razones éticas, el grupo placebo, una vez confirmados sus peores resultados hasta el año tres, se reasignó al grupo que recibió denosumab, con el propósito de que toda la población del estudio pudiera beneficiarse de su uso continuado (modificado de la referencia 29). SC: subcutáneo.; Q6M: cada seis meses. Long-term: largo plazo; Cross-over: cruce (del tratamiento)

incremento de la densidad mineral ósea durante todo ese tiempo. No se produjeron ni más ni diferentes efectos adversos en los años cuarto y quinto respecto de lo conocido. Por razones de ética médica, en el diseño de esta extensión se prescindió del brazo comparador de placebo, luego que en los primeros tres años se demostró la superioridad en eficacia de denosumab respecto de placebo.

En septiembre de 2011 se comunicaron los primeros resultados del seguimiento de un estudio controlado y aleatorizado, fase II, acerca de denosumab que tenía como objetivo primario demostrar la ganancia de densidad mineral ósea, la mayor curva de incremento de masa ósea a seis y ocho años (extensión del estudio controlado con asignación al azar original a cinco años) de forma perfectamente coherente y homogénea. El incremento de densidad mineral ósea alcanzado respecto de la basal fue de 6.9% en la cadera y de 16.8% en la columna lumbar.³⁰

Estudios comparativos con alendronato

El alendronato sódico es un bisfosfonato que actúa mediante inhibición específica de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Inhibe la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa en la vía del mevalonato. Los bisfosfonatos, en general, son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita del hueso. El alendronato sódico se describe químicamente como una sal monosódica trihidratada del ácido bifosfónico (4-amino-1-hidroxibutilideno).³¹ Sin duda, los mecanismos de acción farmacológica de denosumab y del alendronato sódico son totalmente diferentes, aunque su objetivo terapéutico sea el mismo.

Existen dos estudios de comparación directa entre denosumab y alendronato sódico, ambos de un año de duración (DECIDE y STAND). Estos estudios evaluaron la densidad mineral ósea como variable principal y no se diseñaron para estudiar el efecto de denosumab en la reducción de fracturas, en función del poco tiempo de duración prevista en ambos.

Estudio DECIDE

DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab *versus* Alendronate) fue un estudio controlado, con asignación al azar, doble ciego, internacional y de no inferioridad, que tuvo como propósito evaluar la eficacia y la seguridad de iniciar un tratamiento con denosumab respecto de alendronato sódico e incluyó a 1,189 pacientes posmenopáusicas con baja densidad

mineral ósea. Las pacientes tratadas previamente con bisfosfonatos completaron un periodo de lavado de tres meses de duración previo a la incorporación al estudio. Todas las pacientes se asignaron al azar para recibir 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada seis meses ($n = 594$) o placebo por vía oral cada semana o 70 mg de alendronato sódico por vía oral una vez a la semana ($n = 595$) y placebo por vía subcutánea cada seis meses. La variable principal del estudio fue: evaluar el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea en la cadera total desde el valor basal hasta los 12 meses.³²

Denosumab incrementó significativamente la densidad mineral ósea en la cadera total en comparación con alendronato sódico, así como en todas las otras localizaciones evaluadas, en el mes seis y doce (Figura 6).³² No se observó ninguna diferencia significativa en la incidencia global de eventos adversos entre los sujetos tratados con denosumab respecto de las que recibieron alendronato sódico (80.9 vs 82.3%, respectivamente, $p = 0.60$). Este estudio no fue diseñado para comparar la incidencia de fracturas (que se notificaron como efectos adversos). Un número similar de pacientes en ambos grupos reportó más de una fractura durante el estudio [24 (4.0%) con denosumab; 19 (3.2%) con alendronato sódico].³²

Estudio STAND

STAND (Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab) fue un estudio controlado al azar, internacional, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado con tratamiento activo, de grupos paralelos y de no inferioridad que incluyó a pacientes posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (entre -2.0 y -4.0), previamente tratadas con 70 mg de alendronato sódico a la semana. Un criterio de inclusión fue que las pacientes debían haber recibido tratamiento con ese fármaco como mínimo seis meses antes del inicio del estudio. Todas las pacientes se asignaron al azar para recibir 60 mg de denosumab ($n = 253$) por vía subcutánea cada seis meses y placebo por vía oral cada semana o 70 mg de alendronato sódico por vía oral a la semana ($n = 251$) y placebo por vía subcutánea cada seis meses. El objetivo principal del estudio fue: evaluar el cambio en la densidad mineral ósea de la cadera total a los 12 meses.³³

A los 12 meses de iniciado el estudio, las pacientes que iniciaron tratamiento con denosumab experimentaron un aumento significativo en los valores de densidad mineral

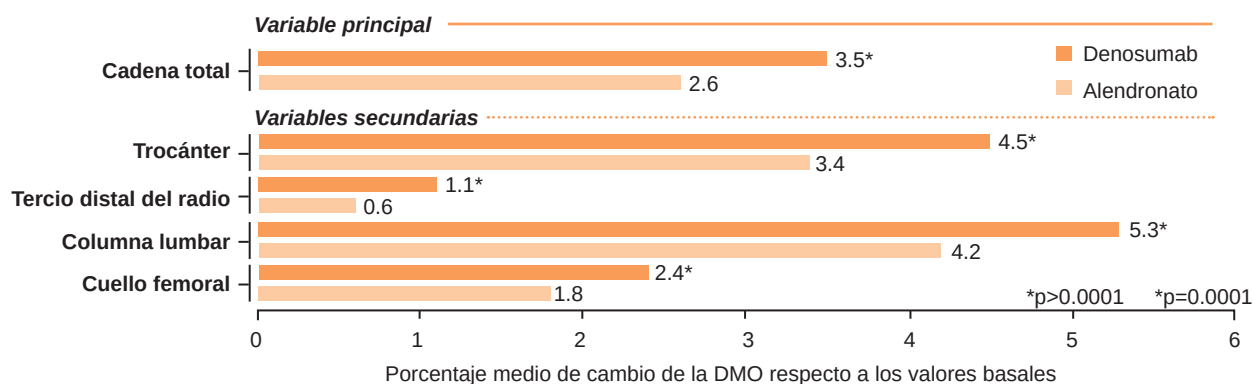


Figura 6. Cambios en la densidad mineral ósea a los 12 meses respecto a los valores basales; en el estudio DECIDE se comparó aleatoriamente denosumab vs alendronato sódico (modificado de la referencia 32). En todas las localizaciones estudiadas, denosumab se mostró significativamente superior al alendronato sódico.

ósea de la cadera total y en la columna lumbar respecto a las pacientes que continuaron con alendronato sódico (Figura 7). También se observaron incrementos significativos en el grupo denosumab respecto al grupo de alendronato sódico en los valores de densidad mineral ósea en el cuello del fémur y en el tercio distal del radio ($p \leq 0.0121$). A los seis meses de tratamiento con denosumab se observó un incremento significativo en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en todas las localizaciones esqueléticas femorales evaluadas ($p < 0.05$).³³ No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia global de acontecimientos adversos entre el grupo tratado con denosumab respecto del grupo tratado con alendronato sódico (77.9 vs 78.7%, respectivamente). Los efectos adversos más frecuentes fueron: nasofaringitis, dolor de espalda, artralgias, dolor en las extremidades y estreñimiento. Los efectos adversos graves, incluidas las

neoplasias o las infecciones graves, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Este estudio tampoco se diseñó para comparar el índice de fracturas, en función, entre otros aspectos, del corto tiempo de realización del estudio. No obstante, como un efecto adverso se notificaron fracturas en ocho pacientes del grupo con denosumab (3.2%) y cuatro pacientes con alendronato sódico (1.6%) (p NS).³³

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El proceso de remodelado óseo es regulado por un complejo sistema de señales que controlan el delicado equilibrio entre formación y destrucción de hueso.³ El descubrimiento del sistema RANK/RANK-L/osteoprotegerina ha sido decisivo para comprender la fisiopatología de este proceso.^{1,2} Las informaciones aportadas en estos

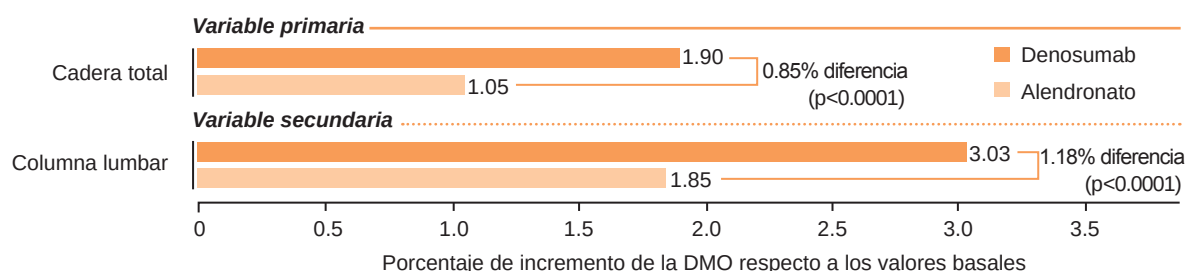


Figura 7. Cambios en la densidad mineral ósea a los 12 meses respecto a los valores basales, tanto en la cadera total (objetivo primario) como en la columna lumbar (objetivo secundario) experimentados entre denosumab vs alendronato sódico en el estudio STAND (modificado de la referencia 33).

últimos años indican, claramente, que nos encontrábamos ante un sistema regulador fundamental del metabolismo óseo que permitió el desarrollo de una nueva herramienta terapéutica, denosumab, basada en el bloqueo del RANK-L.^{2,4,13} El conocimiento de nuevas vías de señales, como Wnt, complementará estas informaciones y ampliará las posibilidades terapéuticas para pacientes con enfermedades relacionadas o no con alteraciones del metabolismo óseo.^{9,14-16} Es indudable que el estudio del metabolismo del hueso seguirá siendo apasionante y habrá de aportar nuevas herramientas para prevenir y frenar su deterioro.

Denosumab es un nuevo fármaco biológico indicado en el tratamiento de pacientes con osteoporosis posmenopáusica, que constituye el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa bloqueando de manera reversible y extraordinariamente rápida el RANK-L.¹³ Ya se probó en 46 diferentes estudios controlados y aleatorizados de duración diversa y con distintos comparadores.²¹ El estudio controlado con asignación al azar de referencia en osteoporosis posmenopáusica se efectuó a tres años,²⁸ con extensión reciente a cinco años.²⁹ En el lapso transcurrido ha demostrado:

- Buena tolerancia con mínimos efectos adversos y estables durante la extensión hasta el quinto año, igual que lo sucedido en los tres primeros años.^{2,3,27,28,29}
- El estudio FREEDOM demostró mantener la reducción del remodelado óseo, al incrementar de manera considerable la densidad mineral ósea año tras año²⁷ con una significativamente baja incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. Idéntico resultado al reducir la incidencia de nuevas fracturas de cadera en el tercer año.²⁷
- En los estudios controlados con asignación al azar (Fase II) a seis y ocho años ha demostrado un continuo incremento de la densidad mineral ósea perfectamente homogéneo año a año y en todas las localizaciones (columna lumbar y cadera).³⁰

Además, se ha mostrado significativamente más activo que el alendronato sódico en dos diferentes estudios controlados y con asignación al azar en el aumento de la densidad mineral ósea en muy diferentes localizaciones.^{32,33}

Su elevada especificidad por el RANK-L lo hace especialmente seguro y bien tolerado; hasta ahora no se

ha descrito la formación de anticuerpos neutralizantes anti-denosumab.² No ha mostrado ninguna influencia en la aparición de fracturas atípicas de fémur de localización sub-trocantérica ni incrementar el riesgo relativo de osteonecrosis mandibular.^{2,4,27-29}

REFERENCIAS

1. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int* 2011;22:1-20.
2. Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21.
3. Neyro JL, Cano A, Palacios S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:105-112. Disponible en <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/articulo.php?ano=2011&volumen=3&numero=2&paginicio=105&pagfin=112&idnumero=120110302>. Última consulta 18.02.12
4. Prolia®. Ficha técnica (denosumab). Laboratorios Amgen SA. Disponible en http://www.amgen.com/medpro/products_prolia.html. Última consulta 18.02.12
5. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature America*, 2011. Published online at <http://www.nature.com/naturemedicine/>. Última consulta 19.02.12.
6. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-192.
7. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-146.
8. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-342.
9. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci* 2011;16:21-30.
10. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(6):618-625.
11. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-4521.
12. Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Osteoporosis. 2004. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Ed: Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Disponible en: Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Osteoporosis. 2004. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Ed: Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/6696048/Gui-a-Osteoporosis>.

13. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 2009;4:241-250.
14. Tanos T, Brisken C. High hopes for RANKL: will the mouse model live up to its promise? *Breast Cancer Res* 2011;13:302.
15. González-Suárez E. RANKL inhibition: a promising novel strategy for breast cancer treatment. *Clin Transl Oncol* 2011;13:222-228.
16. González-Suárez E, Jacob AP, Jones J, Miller R, Roudier-Meyer MP, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010;468:103-107. Epub 2010 Sep 29.
17. Hock JM. Anabolic Actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;2:33-47.
18. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, et al. Catabolic Effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001;142:4047-4054.
19. Onyia JE, Helvering LM, Glebert L, Wei T, Huang S, et al. Molecular profile of catabolic versus anabolic treatment regimens of parathyroid hormone (PTH) in rat bone: An analysis by DNA microarray. *J Cell Biochem* 2005;95:403-418.
20. Ominsky MS, Li C, Li X, Tan HL, Lee E, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of non-fractured bones. *J. Bone Miner Res* 2010 Dec. DOI: 10.1002/jbmr.307. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.307>. Última consulta 19.02.12.
21. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=denosumab>. Última consulta 19.02.12
22. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-831.
23. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149-2157.
24. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-161.
25. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res* 2009 Jul 13. [Epub ahead of print] PMID: 19594293.
26. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int.* 2009 Aug 6. [Epub ahead of print] PMID: 19657689.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
28. Neyro JL, Palacios S, Cano A. Perfil de acción de Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:183-188. Disponible en <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/articulo.php?ano=2011&volumen=3&numero=4&paginicio=183&pagfin=188&idnumero=120110304>. Última consulta 18.02.12.
29. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *JBM* 2012;27:694-701.
30. McClung M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein R, Ding B, Geller ML, Grauer A, Wagman RB, Miller P. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: 8-Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. *ASBMR 2011 Annual Meeting*. September 16-20, 2011. San Diego, California, USA.
31. Fosamax® (Alendronato). Ficha técnica Laboratorios Merck Sharp & Dohme Ltd Disponible en http://www.msd.es/productos/fichas-tecnicas/ft_fosamax_70_es.pdf. Última consulta 19.02.12.
32. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:153-161. Disponible en: http://delivery.sheridan.com/downloads/mobile/JBM_152185_CP.exe. Última consulta 19.02.12.
33. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:72-81. Disponible en: http://delivery.sheridan.com/downloads/mobile/JBM_162485_CP.exe. Última consulta 19.02.12.



Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos

Nuria López-Velasco,¹ Laura Sotillo-Mallo,¹ Begoña Martínez-Montoro,¹ María de la Calle Fernández-Miranda¹

RESUMEN

Antecedentes: la asociación entre síndrome de Patau (trisomía 13) y gestación gemelar es extremadamente rara. Se reportan tres casos con diferente tratamiento obstétrico.

Caso 1: gestación gemelar, bicorial, biamniótica, con un feto al que en la semana 16 se le diagnosticó trisomía 13 y la conducta terapéutica fue expectante, hasta la semana 38, en la que nació un feto femenino con trisomía 13 que falleció a los 75 minutos de vida y un feto varón sano.

Caso 2: gestación gemelar, bicorial, biamniótica, con un feto que a la semana 14 se le diagnosticó trisomía 13 y crecimiento intrauterino retardado precoz e higroma quístico, que falleció espontáneamente en la semana 16. El parto se produjo en la semana 38 con nacimiento de un varón sano.

Caso 3: gestación gemelar, bicorial, biamniótica, con diagnóstico de trisomía 13 en la semana 17, acompañado de cardiopatía. En la semana 32 se realizó un feticidio selectivo. El parto se produjo en la semana 34 y nació un varón sano.

Conclusión: el síndrome de Patau tiene mal pronóstico fetal y neonatal. La atención de este síndrome en la gestación múltiple es compleja, por lo que es importante establecer el diagnóstico tempranamente para ofrecer la mejor estrategia terapéutica y minimizar el riesgo del gemelo sano.

Palabras clave: gestación gemelar, síndrome de Patau (trisomía 13), técnicas de reproducción asistida, feticidio selectivo.

ABSTRACT

Background: The association between Patau's syndrome and multiple pregnancy is extremely rare. This paper reports three cases with different obstetric treatment.

Case 1: Dichorionic diamniotic twin pregnancy with a fetus affected by trisomy 13 diagnosed at 16 weeks of gestation. The pregnancy was managed conservatively resulting in the delivery of twins at 38 weeks. The structurally normal twin was male survived without sequelae, but the female fetus with trisomy 13 died shortly after delivery.

Case 2: Dichorionic diamniotic twin pregnancy. At 14 weeks of pregnancy, one of the fetus affected by trisomy 13 showed an early intrauterine growth restriction and a cystic hygroma. At 16 weeks of pregnancy the abnormal twin died spontaneously. A vaginal delivery occurred at 38 weeks being born a healthy male.

Case 3: Dichorionic diamniotic twin pregnancy. The trisomy 13 fetus had been diagnosed at 17 weeks of pregnancy and showed a cardiopathy. At 32 weeks of gestation a selective fetal reduction

was performed. Vaginal delivery occurred at 35 weeks and a healthy newborn was born.

Conclusion: Patau's syndrome has an unfortunate fetal and neonatal outcome. It is important an early diagnosis to establish the best strategy to minimize the risk of the healthy twin.

Key words: twin pregnancy, Patau's syndrome (trisomy 13), reproductive techniques, fetal reduction.

RÉSUMÉ

Antécédents: L'association entre syndrome de Patau (trisomie 13) et une grossesse gémellaire est extrêmement rare. Nous rapportons trois cas d'obstétrique traitement différent.

Cas 1: grossesse gémellaire, dichorioniques, diamniotique, avec un fœtus de 16 semaines qu'elle a été diagnostiqué avec la trisomie 13 et la thérapeutique attendait jusqu'à la semaine 38, qui est né d'un fœtus de sexe féminin avec la trisomie 13 qui est mort à 75 minutes de vie et un fœtus mâle en bonne santé.

Cas 2: grossesse gémellaire, dichorioniques, diamniotique, avec un fœtus à la semaine 14 a été diagnostiqué avec la trisomie 13 et au début retard de croissance intra-utérin et hygroma kystique, qui est mort spontanément à 16 semaines. La livraison a eu lieu la semaine 38 avec la naissance d'un mâle en bonne santé.

Cas 3: grossesse gémellaire, dichorioniques, diamniotique, un diagnostic de trisomie 13 à la semaine 17, accompagné par cœur. Au cours de la semaine 32 a été effectuée le foeticide. La livraison a eu lieu à 34 semaines et est né d'un mâle en bonne santé.

Conclusion: Le syndrome de Patau a un mauvais pronostic foetale et néonatale. L'objectif de ce syndrome en cas de grossesse multiple est complexe, il est donc important d'établir un diagnostic précoce de fournir la meilleure stratégie thérapeutique et de minimiser le risque de le jumeau sain.

Mots-clés: grossesse gémellaire, syndrome de Patau (trisomie 13), technologies de reproduction assistée, le foeticide.

RESUMO

Antecedentes: A associação entre a síndrome de Patau (trissomia 13) e gravidez gemelar é extremamente rara. Apresentamos três casos com tratamento obstétrico diferente.

Caso 1: gestação gemelar, diamniótica, dicorionícas, com um feto de 16 semanas que ela foi diagnosticada com trissomia 13 e terapêutica estava esperando até a semana 38, que nasceu um feto do sexo feminino com trissomia 13, que morreu em 75 minutos de vida e um feto masculino saudável.

Caso 2: gestação gemelar, diamniotic, dicoriônicas, com um feto na semana 14 foi diagnosticado com Trissomia 13 e retardo do crescimento intra-uterino e início de higroma cístico, que morreu de forma espontânea em 16 semanas. A entrega ocorreu na semana 38 com o nascimento de um homem saudável.

Caso 3: gestação gemelar, diamniotic, dicoriônicas, com diagnóstico de trissomia 13 na semana 17, acompanhada de coração. Durante a semana de 32 foi realizado o feticídio. A entrega ocorreu com 34 semanas e nasceu um homem saudável.

Conclusão: A síndrome de Patau tem um prognóstico ruim fetal e neonatal. O foco desta síndrome em gestação múltipla é complexo, por isso é importante para o diagnóstico precoce para proporcionar a melhor estratégia terapêutica e minimizar o risco de o gêmeo saudável.

Palavras-chave: gravidez gemelar, Síndrome de Patau (trisomia 13), tecnologias de reprodução assistida, o feticídio.

El síndrome de Patau o trisomía 13 es la tercera cromosopatía más frecuente en recién nacidos vivos, después del síndrome de Down (trisomía 21) y el síndrome de Edwards (trisomía 18), con una frecuencia estimada de 0.08 por cada 1,000 recién nacidos vivos. Es un padecimiento que afecta con más frecuencia al sexo femenino.¹ Este síndrome suele acompañarse de anomalías morfológicas, como el labio leporino, microftalmia, micrognatia, polidactilia postaxial y defectos cardiacos (cardiomegalia o comunicación interventricular). También se asocia con alteraciones neurológicas como la espasticidad o la hipotonía y, en muchos casos, con retraso mental.^{2,3}

La asociación del síndrome de Patau con el embarazo múltiple es extremadamente infrecuente y es difícil encontrar casos en la bibliografía.⁴⁻⁷ El diagnóstico temprano de este síndrome permite al médico planear la mejor estrategia obstétrica con el fin de minimizar el riesgo del gemelo sano. Se comunican tres casos de gestación gemelar y síndrome de Patau controlados en nuestro centro.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de 39 años de edad, sin antecedentes de interés, salvo un aborto previo. El embarazo se logró

mediante inseminación intracitoplasmática (ICSI) con transferencia de tres embriones, que dio como resultado la gestación tricorial triamniótica. Se realizó embriorreducción en la semana ocho con cloruro potásico, y quedó una gestación gemelar, bicorial y biamniótica. En la ecografía de la semana 12, la translucencia nuchal en el primer gemelo fue de 1.3 mm y en el segundo de 1.2 mm, con un riesgo combinado para la trisomía 21 en el primer gemelo de 1/921 y en el segundo de 1/4,825. Los valores de los riesgos para la trisomía 18 eran inferiores a 1/10,000 en ambos casos. La paciente aceptó la amniocentesis en la semana 16, con el resultado de un primer feto femenino 46XX con trisomía 13 y el otro feto, varón, con cariotipo normal 46 XY. Los padres decidieron seguir adelante con el embarazo. En la ecografía de la semana 20 se diagnosticó, en el gemelo afectado de trisomía 13, una arteria umbilical única, con síndrome de Dandy Walter y hernia diafragmática (Figura 1). El desarrollo morfológico del segundo feto era normal. En la semana 32 el crecimiento del gemelo afectado era tres semanas menor de lo esperado y el del gemelo sano acorde con la edad gestacional. Se decidió realizar cesárea electiva en la semana 38 y nació el primer gemelo con trisomía 13 con 1,780 gramos con pH arterial de 7.27, Apgar 0/0 al primer minuto y a los cinco minutos, respectivamente, que falleció a los 75 minutos de vida. El segundo gemelo pesó 2,550 g, el pH arterial fue de 7.32, con un Apgar de 9/10 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente.

Caso 2. Paciente de 37 años, con antecedente obstétrico de gestación triple tricorial, triamniótica, interrumpida espontáneamente en la semana 12. La gestación actual se consiguió mediante inseminación artificial, con el resultado de una gestación gemelar bicorial biamniótica. En la ecografía de la semana 14 se observó, en el segundo feto, crecimiento intrauterino retardado precoz, con higroma quístico de 8 mm, edema fetal y onfalocelo de 15 mm (Figura 2). A las 48 horas se le realizó amniocentesis y

¹ Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. María de la Calle Fernández-Miranda. Unidad de Tocología de Alto Riesgo, servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261, Madrid 28046 España. Correo electrónico: maria.delacalle@uam.es
Recibido: febrero 2013. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: López-Velasco N, Sotillo-Mallo L, Martínez-Montoro B, Fernández-Miranda MC. Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos. Ginecol Obstet Mex 2013;81:158-162.



Figura 1. Caso 1. Ecografía a las 20 semanas de gestación de gemelo con síndrome de Patau: síndrome de Dandy Walter con hipoplasia del vermis y de los hemisferios cerebelosos y marcado ensanchamiento del cuarto ventrículo.



Figura 2. Caso 2. Ecografía a las 14 semanas de gestación: onfalocele de 15 mm en el gemelo con síndrome de Patau.

se obtuvo un cariotipo normal 46XY en el primer feto y cariotipo 46XY con trisomía 13 en el segundo gemelo. La paciente decidió continuar con la gestación y en la ecografía de la semana 16 el feto con trisomía 13 ya no tenía latido cardíaco; la biometría fue congruente con las 12 semanas de gestación.

A la paciente se le realizó un cerclaje profiláctico debido a cuello uterino acortado (23 mm) en la semana 17 que se retiró en la semana 35. A las 38 semanas se produjo un parto eutócico del que nació un varón sano de 3,500 g con pH arterial de 7.28 y Apgar 9/10 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente.

Caso 3. Paciente embarazada de 39 años de edad, con dos partos previos, el primero con síndrome de Turner y el segundo un varón sano. La paciente se embarazó espontáneamente de una gestación gemelar bicorial, biamniótica, y se remitió a nuestro hospital a las 17 semanas de gestación por diagnóstico de cardiopatía (comunicación interventricular amplia) en uno de los fetos. La paciente no se había realizado cribado combinado previo. Se le realizó amniocentesis diagnóstica con el resultado de primer feto varón, con cariotipo normal 46 XY y segundo feto mujer 46XX con trisomía 13. En la ecografía de la semana 20 se objetivó, en el feto con cardiopatía estructural con hipoplasia del ventrículo izquierdo (Figura 3), comunicación interventricular y estenosis mitro-aórtica. También se diagnosticó agenesia del vermis cerebeloso (Figura 4), polidactilia y agenesia esofágica. Los padres decidieron, inicialmente, continuar con la gestación. En la semana 32, debido a las malformaciones fetales y al retraso del crecimiento intrauterino del gemelo con trisomía 13, los padres optaron por el feticidio selectivo con inyección intracardiaca de cloruro potásico. En la semana 34, la paciente ingresó con trabajo de parto y nació un varón vivo de 1,700 g con pH arterial de 7.32 y Apgar de 9/10 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente, que se trasladó a cuidados intensivos y, posteriormente, evolucionó de manera favorable.

La necropsia del gemelo con trisomía 13 y 1,080 g (Figura 5) reportó malformaciones esqueléticas: polidactilia postaxial en la mano izquierda, pliegue palmar transversal único en la mano derecha, 11 pares de costillas, anomalías



Figura 3. Caso 3. Ecografía de la semana 20 de gestación: hipoplasia del ventrículo izquierdo en gemelo con síndrome de Patau.



Figura 4. Caso 3. Ecografía de la semana 20: agenesia del vermis cerebeloso en gemelo con síndrome de Patau.



Figura 5. Caso 3. Necropsia del feto con síndrome de Patau. Fenotipo anormal con polidactilia postaxial en la mano izquierda.

en las vértebras sacrococcígeas y malformaciones viscerales: ventrículo izquierdo hipoplásico, riñones trisómicos y útero bicorne, con vagina septada.

DISCUSIÓN

La cantidad de embarazos múltiples ha aumentado significativamente en los últimos años debido al incremento de las técnicas de reproducción asistida. La prevalencia de embarazos gemelares es de 18-26 por cada 1,000 nacimientos y de 0.37-1.74 en embarazos triples.⁸ Las gestaciones múltiples se asocian con aumento de cromosopatías, malformaciones y muertes fetales.^{1,9,10} Las trisomías son las formas más frecuentes de aneuploidías.

En las gestaciones bicigóticas, como los tres casos de nuestra serie, las causas atribuibles a la alta incidencia de cromosopatías se explican por la edad materna avanzada y las técnicas de reproducción asistida.^{4,10,11} Por lo que hasta ahora se sabe, la manipulación de los gametos mediante técnicas de inseminación intracitoplasmática puede suponer aumento de las anomalías genéticas y esto, sumado al factor etario en las mujeres que habitualmente se someten a técnicas de reproducción asistida, incrementa el riesgo de cromosopatías fetales.^{4,10,11} En nuestra serie, dos de los casos habían sido gestaciones conseguidas con técnicas de reproducción asistida.

Respecto a las gestaciones monocigotas, también se ha descrito la discordancia genética o heterocariotipia para la trisomía 13 y se explica con la teoría de un cigoto que se divide en un gemelo genotípicamente haploide y un gemelo aneuploide.⁵⁻⁷

En cuanto al diagnóstico de cromosopatías se ha discutido mucho acerca de la validez del cribado combinado del primer trimestre en gestaciones gemelares. El cribado bioquímico, con determinación de PAPP-A y β HCG, es de menor sensibilidad (75-80%) para la detección de trisomías en un gemelo que en las gestaciones únicas (85-90%), esto porque los marcadores séricos provienen de fuentes distintas y existe poca homogeneidad en las muestras.^{12,13} El grosor de la translucencia nuchal no está aumentado en las gestaciones múltiples respecto a las únicas, ni en las conseguidas con técnicas de reproducción asistida respecto a las espontáneas.¹⁴ En la actualidad se recomienda la aplicación del cribado combinado con marcadores séricos y la medición de la translucencia nuchal de cada gemelo con lo que se obtiene una tasa de detección para las trisomías 18 y 21 cercana al 100%.^{15,16} Sin embargo, aunque el cribado combinado detecta el riesgo de trisomías, no está diseñado para la detección de la trisomía 13 y su mayor sensibilidad la presentan en la detección de la trisomía 21 y 18.

El síndrome de Patau tiene mal pronóstico, con muerte neonatal en 80% de los casos en el primer mes de vida; por esto es fundamental el diagnóstico temprano para el mejor asesoramiento a los padres.^{1,2} En nuestra serie, un caso se murió intraútero, en otro se decidió continuar con el embarazo y en el tercero se optó por el feticidio selectivo del gemelo afectado.

Las posibilidades terapéuticas para pacientes con este síndrome se centran en el feticidio selectivo o el tratamiento expectante. El feticidio selectivo puede realizarse mediante la inyección intracardiaca de cloruro potásico, aspiración transvaginal o la oclusión selectiva del cordón umbilical.¹⁷ El momento de realizar este procedimiento es también controvertido, la mayoría de los autores recomienda que se realice tempranamente en cuanto se diagnostique la trisomía porque la técnica implica menos complejidad y el efecto desfavorable en el embrión restante es menor.¹⁷⁻¹⁹ Para el diagnóstico temprano es recomendable la biopsia corial en lugar de amniocentesis, aunque las anomalías estructurales, en la mayoría de los casos, no se diagnostican ecográficamente hasta la semana 12.

El feticidio selectivo a una edad gestacional avanzada, además de provocar graves conflictos éticos, puede aumentar la morbilidad y mortalidad del feto sano por la liberación de citocinas inflamatorias y prostaglandinas del feto muerto. También puede inducir el parto pretérmino y la rotura prematura de membranas, como en uno de los casos descritos.¹⁷⁻¹⁹

Debido a la excepcional frecuencia de estos casos, no está consensuado el tratamiento prenatal más adecuado, dejando siempre a los padres tomar la decisión que deseen, luego de ofrecerles una adecuada información del pronóstico del feto afectado y de las posibilidades terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Massiah N, Griffiths E, Bamigboye V. Twin trisomies- Edward and Patau syndromes. *Fertil Steril* 2008;90:e23-e24.
2. Patau K, Smith DW, Therman E. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960;1:790.
3. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 2008;146(A):827-832.
4. Naylor C, Tewari K, Asrat T. Trisomy 13 in one fetus from a twin gestation after Intracytoplasmic sperm injection: a case report. *J Reprod Med* 2001;46:497-498.
5. Sepulveda W, Wong A, Ocaranza M. Heterokaryotypic pregnancy: monozygotic monochorionic twins discordant for trisomy 13. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:109-113.
6. Ramsey KW, Slavin TP, Gahan G, Hirata GI, et al. Monozygotic twins discordant for trisomy 13. *J Perinatol* 2012;32:306-308.
7. Taylor D M, Thum M Y, Abdalla H. Dichorionic triamniotic triplet pregnancy with monozygotic twins discordant for trisomy 13 after preimplantation genetic screening: case report. *Fertil Steril* 2008;90:2017.e5-e9.
8. Hernandez R, Ochoa M, Flores R, Cortés R, Forsbasch G. Prevalencia de embarazos múltiples: incremento en la última década. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76: 507-511.
9. De la Calle M, Cruceyra M, Rodríguez R, Magdaleno F y col. Gestación gemelar con muerte intraútero de uno de los fetos: pronóstico materno y neonatal del feto superviviente. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:254-262.
10. Montoya B, Muñoz R, Rivera C, López B, et al. Adverse perinatal outcomes in Mexican women with twin pregnancy achieved by assisted reproduction techniques vs. spontaneous twin pregnancies. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:445-453.
11. Mayor S. Risk of congenital malformations in children born after assisted reproduction is higher than previously thought. *BMJ* 2010;340:c3191.
12. Wald N, Simon R. Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005;25:740-745.
13. Linskens H. Early first-trimester free B-HCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn* 2009;29:74-78.
14. Hui PW, Tang MH, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Nuchal translucency in dichorionic twins conceived after assisted reproduction. *Prenatal Diagn* 2006;26:510-513.
15. Wright D, Syngelaki A, Staboulidou I, Cruz JJ, Nicolaides KH. Screening for trisomies in dichorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness according to the mixture model. *Prenatal Diagn* 2011;31:16-21.
16. Chasen S, Perni S, Kalish R, Chervenak F. First-trimester risk assessment for Trisomies 21 and 18 in twin pregnancy. *AJOG* 2007;197:374.e1-374.e3.
17. Sebire NJ, Snijders RJ, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *J Obstet Gynaecol* 1997;104:220-222.
18. Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1168-1172.
19. Antolin E, Pérez R, Gámez F, de León J, et al. Selective termination in dichorionic twins discordant for congenital defect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:8-11.



Extirpación laparoscópica de mioma intestinal primario

Cristina González-Benítez,¹ Ignacio Zapardiel,¹ Alicia Hernández-Gutiérrez,¹ Javier DeSantiago-García¹

RESUMEN

Los miomas uterinos son los tumores sólidos benignos más frecuentes de la pelvis femenina que comúnmente se localizan en el cuerpo uterino. Sin embargo, pueden encontrarse en otras localizaciones: cuello uterino o en el ligamento ancho. De manera excepcional se ha descrito algún caso de mioma intestinal con antecedentes de miomectomía. Se comunica el caso de una paciente, sin antecedentes de cirugía, en la que durante una laparoscopia por un tumor sospechoso de malignidad en el área pélvica se encontró, accidentalmente, un mioma de yeyuno. Se extirpó por vía laparoscópica, sin complicaciones. La vía laparoscópica es una opción para hallazgos de este tipo, a pesar de su extrema rareza y debe considerarse por la mejor recuperación postoperatoria y mejor resultado estético en comparación con la cirugía abierta.

Palabras clave: mioma intestinal, mioma yeyunal, mioma parásito, vía laparoscópica.

ABSTRACT

Uterine fibroids are the most frequent solid benign tumors of the female pelvis. The most frequent location is the uterine corpus; however, it has been also reported in cervical placement and broad ligament. Rarely it has been reported a case of intestinal fibroid after previous history of myomectomy. We report the case of a patient, with no surgical history of interest, who underwent a diagnostic laparoscopy due to suspicion of malignant abdominal mass. A jejunal fibroid was found, which was removed via laparoscopy without complications. Laparoscopy may be considered in case of intestinal fibroid despite its rarity, due to the better postoperative recovery and cosmetic outcomes compared to laparotomy.

Key words: bowel leiomyoma, jejunal leiomyoma, parasitic myoma, laparoscopy.

RÉSUMÉ

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes solides plus fréquentes dans le bassin de la femme est généralement situé dans le corps de l'utérus. Toutefois, ils peuvent être dans d'autres endroits: ligament cervical ou large. Exceptionnellement décrit un cas ayant des antécédents de myomectomie myome intestinale. Nous rapportons le cas d'un patient n'ayant aucun antécédent de chirurgie, dans lequel au cours d'une laparoscopie pour tumeur maligne suspectée dans la région pelvienne a été trouvé accidentellement jéjunale myome. A été enlevé par laparoscopie sans complications. L'approche laparoscopique est une option pour telles conclusions, en dépit de son extrême rareté et doit être pris en considération pour la meilleure récupération post-opératoire et de meilleurs résultats esthétiques par rapport à la chirurgie ouverte.

Mots-clés: intestinale myome, fibrome jéjunale myome parasite, laparoscopie.

RESUMO

Miomas uterinos são tumores benignos de sólidos mais frequentes na pelve feminina é comumente localizados no corpo uterino. No entanto, elas podem ser em outros locais: ligamento cervical ou alargada. Excepcionalmente descreveu um caso com uma história de miomectomia mioma intestinal. Relatamos um caso de um paciente sem histórico de cirurgia, em que durante uma laparoscopia para tumor maligno suspeita na região pélvica foi encontrada acidentalmente mioma jejunal. Foi removido por laparoscopia, sem complicações. A abordagem laparoscópica é uma opção para tais achados, apesar de sua extrema raridade e devem ser considerados para a melhor recuperação pós-operatória e melhores resultados estéticos em comparação à cirurgia aberta.

Palavras-chave: mioma intestinal, mioma jejunal mioma parasita laparoscópica.

¹ Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Zapardiel. Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261. Madrid 28040 España.
Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com
Recibido: febrero 2013. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: González-Benítez C, Zapardiel I, Hernández-Gutiérrez A, DeSantiago-García J. Extirpación laparoscópica de mioma intestinal primario. Ginecol Obstet Mex 2013;81:163-165.

Los miomas uterinos son los tumores sólidos benignos más frecuentes de la pelvis femenina y se encuentran en aproximadamente 80% de todas las piezas de histerectomía.¹ Las localizaciones más comunes son el útero y el aparato genital inferior, aunque también pueden encontrarse en otros sitios. Hay evidencias de la posibilidad de extirpación por vía laparoscópica que aportaría mejor recuperación postoperatoria y resultados estéticos. Se comunica el caso de una paciente en quien durante una laparoscopia por un tumor abdominal se

encontró un mioma de yeyuno, en una localización excepcional, más aún en una paciente sin antecedentes de cirugía ginecológica previa. Se extirpó por vía laparoscópica, sin incidencias.

CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de una paciente de 85 años de edad, con índice de masa corporal de 35 kg/m² y con antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo, insuficiencia respiratoria y gastritis, que luego de la realización de un escáner abdominal por otra causa se encontró un tumor pélvico.

El tumor parecía depender del ovario derecho de 91 x 83 mm, calcificado, en contacto con el íleon terminal que sugería un teratoma ovárico. A la exploración se observaron genitales externos atróficos, con cleisis del tercio superior de la vagina, y el resto dentro de la normalidad. En la ecografía abdominal se observó que el útero estaba normal, con endometrio lineal, sin visualización de los ovarios y en el hemiabdomen inferior derecho se observó un tumor irregular, heterogéneo y multilobulado de 103 x 93 mm sin poder precisar si era de origen ginecológico o digestivo. La resonancia magnética describió un tumor parcialmente calcificado en la fosa iliaca derecha de 95 x 85 mm con diagnóstico de sospecha de teratoma o mioma. Se solicitaron, además, marcadores tumorales (CEA, B-HCG, Ca 125, Ca 19.9, Ca 15.3 y AFP) y todos estuvieron dentro de la normalidad.

Ante estos hallazgos se realizó una laparoscopia exploradora donde se observó un tumor de aproximadamente 12 cm en el borde antimesentérico del yeyuno-íleon, adherido a la pared abdominal anterior, con extensa vascularización y zonas calcificadas. El resto de la cavidad abdominal y los anejos no tenían lesiones (Figura 1). Se procedió a su extirpación con una Endo-GIA de 60 mm (Covidien Spain SL, Madrid) (Figura 2) y se extrajo la pieza en una bolsa de protección.

En el postoperatorio inmediato la paciente tuvo un cuadro pseudoobstructivo, que se resolvió en 48 horas con medidas conservadoras. El estudio anatomopatológico de la lesión informó: leiomioma de intestino delgado. En el seguimiento posterior la paciente no volvió a tener incidencia.

DISCUSIÓN

El 25% de las mujeres en edad reproductiva tienen miomas y en 80% de las histerectomías se observan durante el

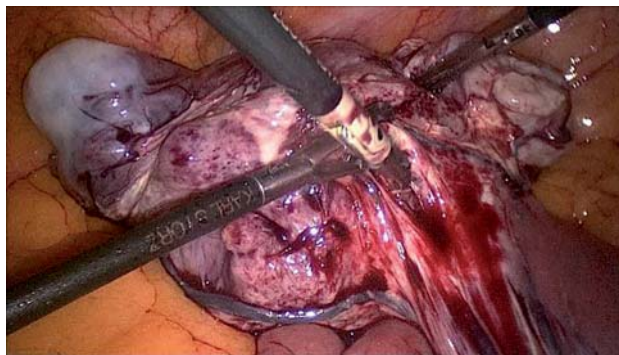


Figura 1. Mioma en pared yeyunal de unos 12 cm de diámetro.

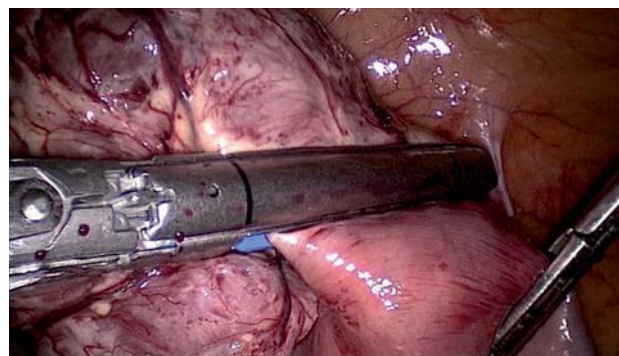


Figura 2. Extirpación del tumor mediante engrapadora mecánica endoscópica.

estudio anatomopatológico diferido.¹ Estos tumores están compuestos, principalmente, por células de músculo liso y contienen cantidades variables de tejido conectivo fibroso.

Los miomas parásitos son poco frecuentes, con pocos casos publicados en la bibliografía. La primera descripción la hicieron Kelly y Cullen, en 1909, quienes referían “miomas que por alguna razón se han separado parcial o casi totalmente del útero y reciben su principal suministro de sangre de otra fuente”.² Su etiopatogenia e historia natural no están claras. Existen dos teorías acerca de su origen: la primera sugiere que los miomas parásitos son una variante rara de los miomas subserosos pediculados que se separan del útero, que reciben suministro de sangre de otra fuente. La segunda teoría, más reciente, sugiere la formación de miomas de forma iatrogénica por la diseminación de los fragmentos de otros miomas durante la morcelación en miomectomías o histerectomías.²⁻⁴ La morcelación incrementa la posibilidad de que pequeños fragmentos de mioma se implanten en el tejido normal de cualquier parte de la cavidad peritoneal. En la biblio-

grafía se ha incrementado la incidencia de estos miomas “iatrogénicos” parasitarios a partir de la introducción de las técnicas laparoscópicas. En nuestro caso, esta segunda opción no sería factible por la ausencia de cirugías previas.

El diagnóstico de miomas parásitos suele ser incidental en el momento de la cirugía para el tratamiento de miomas uterinos; los casos sintomáticos pueden dar lugar a: dolor, dispareunia o compresión pélvica. Otros síntomas dependen de la localización: hematemesis, melenas o incluso hidronefrosis por compresión ureteral. El caso que aquí se reporta fue un hallazgo o, más bien, un error diagnóstico porque en un principio se pensó en un tumor ovárico sospechoso de malignidad.

Entre las localizaciones extraordinarias están: metástasis de miomas benignos, leiomiomatosis diseminada peritoneal, leiomiomatosis intravenosa, leiomiomas parásitos y miomas con crecimiento retroperitoneal. Otras localizaciones inusuales son: vulva, ovarios, vejiga y uretra. Además, existen casos excepcionales de miomas en los senos paranasales, órbitas, riñones y la piel, quizá derivados de células musculares en esas localizaciones.⁵

Kho y Nezhat, en una revisión de 12 casos de miomas parásitos, encontraron que 11 de ellos tenían antecedentes de cirugía previa, de las que ocho eran miomectomías. Entre las localizaciones encontradas estuvieron: la pared abdominal, el espacio pararectal, sigma, canal inguinal, espacio recto-vaginal, apéndice y mesocolon.¹ Esto hace excepcional encontrar este tipo de tumor benigno sin antecedentes de cirugía en localizaciones extrapélvicas, como el intestino delgado. Otros autores, como Moon y su grupo⁶ han publicado casos de miomas parasitarios en la pared abdominal en el lugar del trocar de la miomectomía laparoscópica anterior, lo que parece más lógico como consecuencia de la morcelación. Yanazume y sus colaboradores⁷ describieron un mioma parásito de 12 cm en el tejido adiposo subcutáneo abdominal, a lo largo de la cicatriz de una laparotomía media infraumbilical en una paciente con antecedente de dos miomectomías. También se han descrito casos de múltiples miomas peritoneales tras miomectomía,⁸ siempre con antecedentes de cirugías.

En el tubo gastrointestinal no se encontraron referencias en cuanto a incidencia por la rareza del caso y, en los pocos casos descritos, se trató de tumores del intestino grueso y alguno en íleon y yeyuno excepcional. Otros casos pu-

blicados tratan de leiomiomas de esófago o duodeno, con clínica de hematemesis.

El tratamiento de elección es la miomectomía laparoscópica.³ En nuestro caso, por la localización en el borde antimesentérico del yeyuno fue necesaria la extirpación con una engrapadora mecánica, sin precisar la resección intestinal. El tratamiento posterior se efectúa cuando la pared intestinal está íntegra, como en cualquier cirugía laparoscópica de este tipo.

CONCLUSIÓN

Si bien los miomas son tumores extremadamente frecuentes, no lo son los miomas parásitos, y menos en el intestino delgado. Debido al aumento de la práctica de las técnicas de cirugía laparoscópica cada vez es más frecuente encontrar este tipo de miomas; por tanto, deben incluirse este tipo de tumores al diagnóstico diferencial ante un tumor sólido de causa desconocida, después de un procedimiento quirúrgico ginecológico. En caso de ser factible, la vía laparoscópica es la técnica de elección en estos casos, por sus beneficios evidentes en relación con la laparotomía.

REFERENCIAS

1. Kho KA, Nezhat C. Parasitic myomas. *Obstet Gynecol* 2009;114:611-615.
2. Kelly HA, Cullen TS. *Myomata of the uterus*. Philadelphia: WB Saunders, 1909;13.
3. Hwang JH, Modi GV, Jeong OM, Lee NW, et al. An unusual presentation of a severely calcified parasitic leiomyoma in a postmenopausal woman. *JSL* 2010;14:299-302.
4. Aust T, Gale P, Cario G, Robertson G. Bowel resection for iatrogenic parasitic fibroids with preoperative investigations suggestive of malignancy *Fertil Steril* 2011;96(1):e1-3.
5. Mahendru R, Gaba G, Yadav S, Gaba G, Gupta C.A Rare case of retroperitoneal leiomyoma. *Case Rep Surg* 2012;2012:425280.
6. Moon HS, Koo JS, Park SH, Park GS, et al. Parasitic leiomyoma in the abdominal wall after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2008;90:1201(e1-2).
7. Yanazume S, Tsuji T, Yoshioka T, Yamasaki H, et al. Large parasitic myomas in abdominal subcutaneous adipose tissue along a previous myomectomy scar. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:875-879.
8. Kumar S, Sharma JB, Verma D, Gupta P, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis: an unusual complication of laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:93-95.

Pseudoaneurisma de arteria uterina después de una cesárea

Beatriz Rojas Pérez-Ezquerro,¹ Belén Carazo-Hernández,² Teresa Arribas-Marco,¹ Lorena Guardia-Dodorigo¹

RESUMEN

El pseudoaneurisma de la arteria uterina es una rara pero grave complicación de la cirugía pélvica (aunque también hay algún caso descrito después del parto normal) que puede manifestarse como hemorragia importante durante el postoperatorio tardío. La ecografía con doppler juega un papel importante en el diagnóstico diferencial de las causas de hemorragia puerperal que orienta hacia esta poco habitual complicación que puede beneficiarse del tratamiento por medio de la embolización arteriográfica de la arteria uterina. Lo común es que los pseudoaneurismas se diagnostiquen por los síntomas relacionados con su rotura, que causa hemorragia. También pueden ser asintomáticos, trombosarse o producir dolor. Se comunica el caso de un pseudoaneurisma de arteria uterina diagnosticado en el segundo episodio de hemorragia puerperal luego de siete semanas de una cesárea.

Palabras clave: pseudoaneurisma, arteria uterina, hemorragia postparto, ecografía doppler, embolización, arteriografía.

ABSTRACT

Uterine artery pseudoaneurysm is a rare but serious complication of pelvic surgery (although there are some cases reported following normal delivery), which can manifest as a severe bleeding in the postoperative period. Doppler ultrasound has an important role in the differential diagnosis of the causes of postpartum hemorrhage, and should guide us to this rare complication that can benefit from treatment by uterine artery angiographic embolization. Pseudoaneurysm is typically diagnosed by symptoms associated with the rupture, causing hemorrhage. It can also be asymptomatic, may thrombose, or may cause pain. We report the case of a uterine artery pseudoaneurysm diagnosed in the second episode seven weeks after cesarean delivery.

Key words: uterine artery pseudoaneurysm, postpartum hemorrhage, Doppler ultrasound, embolization, angiography.

RÉSUMÉ

Le pseudo-artère utérine est une complication rare mais grave de la chirurgie pelvienne (bien qu'il existe quelques cas décrits après l'accouchement normal) qui peut se manifester par des saignements majeurs au cours de la période postopératoire. Échographie Doppler joue un rôle important dans le diagnostic différentiel des causes de l'HPP qui oriente vers cette complication rare qui peut bénéficier d'un traitement par embolisation artériographie de l'artère utérine. Ils typiquement pseudo-anévrismes sont diagnostiqués par des symptômes liés à la rupture, provoquant une hémorragie. Ils peuvent aussi être asymptomatique ou trombosarse causer de la douleur. Nous rapportons le cas d'une faux-anévrisme artère utérine diagnostiquée dans le deuxième épisode de l'HPP sept semaines après une césarienne.

Mots-clés: faux-anévrisme, l'artère utérine, PPH, échographie doppler, l'embolisation, l'artériographie.

RESUMO

O pseudo-aneurisma da artéria uterina é uma complicação rara mas grave de cirurgia pélvica (embora haja alguns casos descritos após o parto normal), que pode se manifestar como sangramentos importantes durante o período pós-operatório. Ultra-som Doppler desempenha um papel importante no diagnóstico diferencial das causas de hipertensão pulmonar primária que orienta a esta complicação rara que pode beneficiar de tratamento com embolização arteriográfica da artéria uterina. Eles tipicamente pseudoaneurismas são diagnosticados por sintomas relacionados à ruptura, causando hemorragia. Eles também podem ser assintomáticos ou trombosarse causam dor. Relatamos o caso de um aneurisma da artéria uterina diagnosticada no segundo episódio da HPP sete semanas após uma cesariana.

Palavras-chave: artéria pseudo-aneurisma, útero, PPH, ultrassom doppler, embolização, a arteriografia.

¹ Facultativo especialista de área del Hospital de Barbastro (Huesca), España.

² Facultativo especialista de área del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Correspondencia: Beatriz Rojas Pérez-Ezquerro. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Barbastro. Carretera nacional 240 s/n. Huesca, España. Correo electrónico: brojasp@salud.aragon.es

Recibido: febrero 2013. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Rojas Pérez-Ezquerro B, Carazo-Hernández B, Arribas-Marco T, Guardia-Dodorigo L. Pseudoaneurisma de arteria uterina después de una cesárea. Ginecol Obstet Mex 2013;81:166-170.

www.nietoeditores.com.mx

El pseudoaneurisma es una dilatación vascular que no afecta a ninguna de las tres capas de la pared del vaso, lo que lo diferencia de un verdadero aneurisma.¹ Es una colección de sangre, con flujo turbulento, que comunica con el flujo arterial por un defecto en la pared del vaso.²

El pseudoaneurisma es raro y aparece como complicación de traumatismos, infecciones, cirugías y neoplasias; se reporta en diferentes territorios vasculares.³

El pseudoaneurisma de arteria uterina es una causa de hemorragia puerperal, muy poco frecuente y conocida, relacionada con procedimientos ginecoobstétricos habituales, que se ocasiona por la lesión de un vaso uterino y se manifiesta de forma tardía con respecto del acto quirúrgico. Se caracteriza por sangrado intermitente, generalmente grave y si no se sospecha puede empeorar con maniobras habituales para el tratamiento de la metrorragia, como el legrado uterino, o finalizar en histerectomía puerperal por imposibilidad de controlar el cuadro.

Si bien se han descrito imágenes de ecografía y doppler que permiten sospechar la afección, el diagnóstico de certeza se consigue por angiografía.^{2,4} Ante la sospecha de un pseudoaneurisma por cuadros de metrorragia puerperal severa intermitente, la angiografía pélvica permite el diagnóstico correcto y la terapéutica adecuada en el mismo procedimiento, mediante una técnica de bajo riesgo, con conservación de la fertilidad, alta tasa de efectividad en el control de la hemorragia puerperal y prevención de la morbilidad y mortalidad materna asociadas con las clásicas cirugías mayores.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años de edad, con antecedente de cesárea programada por podálica, en 2007 y dos abortos posteriores de 6 y 10 semanas, se le realizó legrado evacuador sólo en este último. Luego de un embarazo normal se efectuó cesárea urgente intraparto por no progresión a las 41 semanas; se obtuvo un recién nacido de sexo femenino de 3,290 g, Apgar 10/10. En el protocolo de la cesárea se describió desgarro del ángulo izquierdo de la histerotomía. El postoperatorio transcurrió con normalidad, salvo la anemia moderada que requirió la administración de hierro intravenoso.

A las cuatro semanas postcesárea la paciente acudió a Urgencias por hemorragia genital excesiva, adjudicada a

la primera menstruación tras el parto. La ecografía vaginal reportó endometrio de 13 mm pero, ante la persistencia de mareos e hipotensión, se realizó un legrado uterino bajo sedación, que transcurrió sin incidencias. Fue dada de alta a las 24 horas, asintomática. La anatomía patológica del material analizado informó: endometritis aguda y crónica severa.

A los 14 días de ese legrado acudió, de nuevo, a Urgencias por hemorragia intensa con pérdida del conocimiento en su domicilio. Al ingreso tenía anemia grave (Hb 9 g/dL, hematócrito 26.5%) con pruebas de coagulación normales. Se realizó otro legrado uterino con control ecográfico por sospecha de restos con salida de escaso material, la hemorragia se detuvo. Se transfundieron dos unidades de concentrados de hematíes intraoperatoriamente.

A las 24 horas, luego de haber cesado el sangrado, se realizó ecografía vaginal de control que objetivó útero normal, cavidad uterina vacía sin imagen compatible con restos ovulares y, a nivel de istmo cervical izquierdo, imagen de 10x12 mm con flujo turbulento (*aleasing*) con doppler color, compatible con posible aneurisma-pseudoaneurisma en la localización teórica de la arteria uterina izquierda, por lo que se le hizo una TAC abdomino-pélvica.

La TAC reportó útero aumentado de tamaño, quizá debido a los antecedentes gestacionales. La cavidad endometrial se encontró ligeramente distendida, con contorno irregular, con ocupación líquida y burbujas aéreas asociadas, cambios probablemente secundarios a los antecedentes de legrado. También se encontró un foco con características de realce similares a las ramas arteriales en la región ístmica anterolateral izquierda del útero, de probable situación intraparenquimatosa, adyacente a la cavidad cervicouterina, de unos 10 x 12 mm de diámetro, con disminución de atenuación pero conservación de la morfología en fase retardada, sugerente de estructura vascular de dependencia arterial (pseudoaneurisma, foco de sangrado contenido).

La paciente se envió al servicio de Radiología Intervencionista del centro de referencia para embolización arterial. A su llegada se le efectuó una angiografía que mostró un pseudoaneurisma dependiente de la arteria uterina izquierda, con límites redondeados, de aproximadamente 1 cm. Se supraselectivó la rama uterina izquierda y se embolizó el pseudoaneurisma con *coils* intrasaculares, tipo AXIUM, hasta completar el llenado del pseudoaneurisma, con buen resultado morfológico. Después de tres días en observación se dio de alta del hospital.

Once días después la paciente comenzó de nuevo con sangrado abundante, y ante la gravedad del cuadro, desaconsejándose por parte del servicio de Radiología Intervencionista intentar nueva embolización, se le realizó histerectomía abdominal subtotal sin anexectomía bilateral. A los dos días de la intervención fue necesario efectuarle una nueva laparotomía por seroma de la vaina de los rectos; el postoperatorio transcurrió con normalidad. La anatomía patológica del útero reportó proliferación de vasos, paredes vasculares gruesas, hialinizadas en todo el espesor del miometrio, capa basal endometrial con hemorragias y discretos infiltrados inflamatorios. Se revisó al mes y tres meses de la última intervención con buena evolución y asintomática.

DISCUSIÓN

La hemorragia posparto es una de las principales causas de mortalidad materna en el mundo. En la mayoría de los casos se debe a retención de restos placentarios o atonía uterina⁵⁻⁷ y sobreviene en el postparto inmediato. Otras formas de manifestación más atípicas, como la hemorragia muy abundante e intermitente, deben hacer pensar en causas menos frecuentes, como el pseudoaneurisma, que puede beneficiarse de tratamientos menos agresivos que la histerectomía, como la embolización arteriográfica.^{4,8}

El mecanismo fisiopatológico por el que se forma un pseudoaneurisma parece ser una lesión de la arteria uterina en el curso de una cirugía (descritos después de la cesárea,

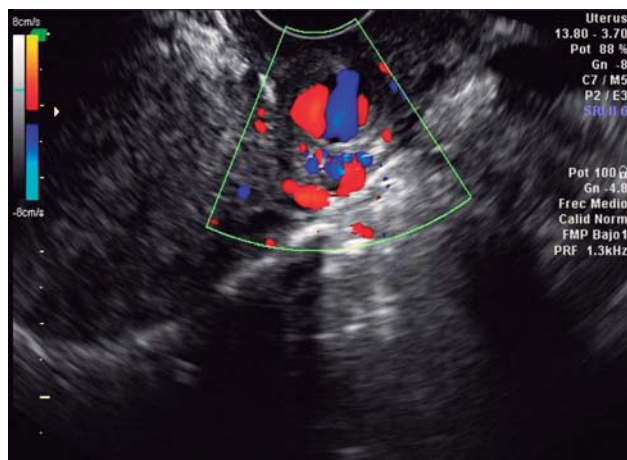


Figura 1. Ecografía vaginal que muestra una imagen hipervascularizada con flujo turbulento en la región ístmico-cervical izquierda, pseudoaneurisma.

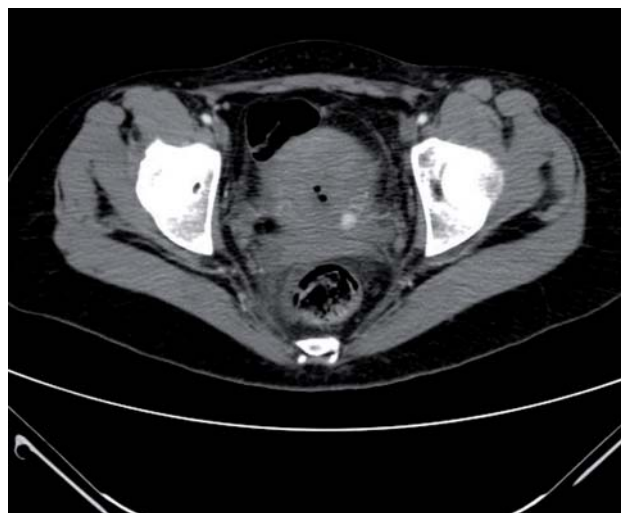


Figura 2. TAC con contraste que demuestra un foco con características de realce similares a ramas arteriales en la región ístmica anterolateral izquierda del útero, de probable situación intraparenquimatosa, adyacente a la cavidad cervicouterina, de unos 10 x 12 mm de diámetro, sugerente de estructura vascular, probable pseudoaneurisma.

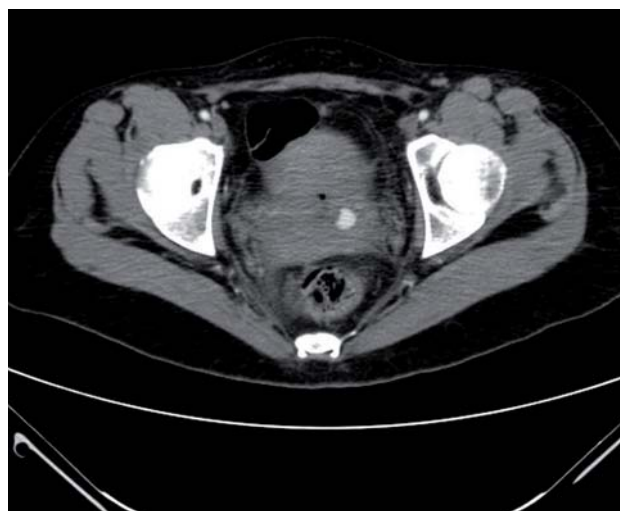


Figura 3. TAC con contraste.

histerectomía² o miomectomía⁹), se forma un hematoma que diseca los tejidos adyacentes y, posteriormente, se produce la licuefacción de la parte central del mismo, que deja una cavidad con flujo turbulento y comunicación persistente del hematoma con la arteria principal, de donde se origina el sangrado.^{2,10}

La historia natural de la lesión arterial no está debidamente documentada. En general, el pseudoaneurisma

puede ser asintomático o causar dolor, ejercer efecto de masa en los tejidos neurovasculares adyacentes, sangrado, rotura, trombosis o embolización distal. El riesgo de rotura y hemorragia grave depende del tamaño del pseudoaneurisma.²

La ecografía es la prueba de imagen de elección en las complicaciones de la cirugía pélvica. Es una prueba simple, accesible, barata y no agresiva.^{2,8} La imagen característica de un pseudoaneurisma es una estructura anecoica, redondeada, bien delimitada, generalmente menor de 2-3 cm, en la región pélvica (fondo de saco vaginal post-histerectomía,² espesor del miometrio¹). El diagnóstico se confirma con doppler color, que muestra flujo turbulento en su interior. Esto es decisivo en el diagnóstico diferencial con otras estructuras anecoicas de la zona, como quistes de Naboth, quistes ováricos, o complicaciones posquirúrgicas, como seromas, hematomas y urinomas.²

En nuestro caso, el pseudoaneurisma no se diagnosticó en las ecografías de urgencia, cuando la paciente acudió en dos ocasiones por hemorragia. Se sospechó después del segundo legrado, en el que apenas se obtuvo material endometrial y por lo extraño del caso, dos hemorragias abundantes postcesárea con dos legrados. En un principio



Figura 4. Pseudoaneurisma en arteriografía antes de la embolización.



Figura 5. Pseudoaneurisma después de la embolización.

se observó la imagen anecoica en el cuello que simulaba un quiste de Naboth endocervical y fue el doppler color el que orientó al diagnóstico.

La TAC con contraste lo confirmó por el realce de la estructura similar a la de las ramas arteriales con disminución de la atenuación pero conservación de la morfología en fase retardada, sugerente de estructura vascular de dependencia arterial. En este caso, al realizarse en un momento en el que no había sangrado activo, no se observaba extravasación de sangre desde el pseudoaneurisma, aunque es posible visualizarlo.¹¹

La arteriografía es el método de elección para el diagnóstico porque permite el tratamiento concomitante. El pseudoaneurisma es una colección anormal de contraste que se rellena mediante una comunicación con un gran vaso. Desde que en 1979 Brown y su grupo publicaron el primer caso de embolización arterial selectiva exitosa en el tratamiento de un hematoma pélvico extrauterino,¹² la embolización arterial se ha usado con éxito en el tratamiento de la hemorragia obstétrica, que es el tratamiento de elección en la causada por pseudoaneurismas de la arteria uterina porque tiene menos complicaciones que la histerectomía y preserva la fertilidad. Desgraciadamente, en nuestro caso no fue así y, a pesar de que hay casos descritos de reembolización,¹³ a los 11 días de la

embolización se produjo un tercer episodio de sangrado muy abundante por lo que, de acuerdo con los médicos del servicio de Radiología Intervencionista, se desestimó repetir el procedimiento y se procedió a la histerectomía. Otro inconveniente es que las técnicas de Radiología Intervencionista no están disponibles en todos los centros y que las pacientes suelen estar hemodinámicamente inestables y requieren tratamiento urgente.

CONCLUSIÓN

El pseudoaneurisma de la arteria uterina es una rara complicación, casi siempre postquirúrgica que puede poner en riesgo la vida de la paciente por una hemorragia intensa y hay que sospecharlo ante hemorragias posparto sin reacción al tratamiento habitual. El diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales; es imprescindible la ecografía con doppler color, sobre todo en centros que no dispongan de servicio de Radiología Intervencionista. Aunque el tratamiento de elección es la embolización selectiva por arteriografía, si ésta no estuviera disponible o fracasara, la histerectomía sería el tratamiento final.

REFERENCIAS

1. Henrich W, Fuchs I, Luttkus A, Hauptmann S, et al. Pseudoaneurysm of the uterine artery after cesarean delivery. *J Ultrasound Med* 2002;21:1431-1434.
2. Lee WK, Roche CJ, Duddalwar VA, Buckley AR, Morris DC. Pseudoaneurysm of the uterine artery after abdominal hysterectomy: radiologic diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1269-1272.
3. Acosta M, Martel E, De Varona S, Volo G. Pseudoaneurisma ilíaco roto post-trasplantectomía renal: reparación endovascular urgente. *Nefrología* 2012;32:694-696.
4. Nanjundan P, Rohilla M, Raveendran A, Jain V, et al. Pseudoaneurysm of uterine artery: a rare cause of second postpartum hemorrhage, managed with uterine artery embolisation. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:14.
5. Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum hemorrhage: a continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:67-71.
6. Wilson Jr III. Stage of labor and postpartum hemorrhage. In: Wilson JR, Carrington ER, editoris. *Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. St Louis, MO: CV Mosby Co, 1987;444-455.
7. Sancha Naranjo M, Cabrillo Rodríguez E, Magdaleno Dans F. Retención de la placenta, hemorragias del alumbramiento, inversión uterina. En: *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Panamericana, 2003;807-812.
8. Chitra TV, Panicher S. Pseudoaneurysm of uterine artery: a rare cause of secondary postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol India* 2011;61:641-644.
9. Higón M, Domingo S, Bausset C, Martínez J, et al. Hemorrhage after myomectomy resulting from pseudoaneurysm of the uterine artery. *Fertil Steril* 2007;87:417e5-417e8.
10. McGonegle S, Dziedzic S, Thomas J, Hertzberg B. Pseudoaneurysm of the uterine artery after an uncomplicated spontaneous vaginal delivery. *J Ultrasound Med* 2006;25:1593-1597.
11. Yun SY, Lee DH, Cho KH, Lee HM, Choi YH. Delayed postpartum hemorrhage resulting from uterine artery pseudoaneurysm rupture. *J Emerg Med* 2011;42:e11-e14.
12. Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, et al. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979;54:361-365.
13. Soyer P, Fargeaudou Y, Morel O. Severe postpartum haemorrhage from ruptured pseudoaneurysm: successful treatment with transcatheter arterial embolization. *Eur Radiol* 2008;18:1181-1187.



Hace 55 años

Comisurotomía mitral durante el embarazo. Un caso clínico

JUAN RODRÍGUEZ ARGÜELLES*

El manejo de la embarazada cardíaca constituye todavía uno de los más grandes problemas en la obstetricia moderna.

La incidencia con que esta complicación del embarazo se presenta oscila entre 1.12 y 2.3% según diversos autores.^{15,25,40,43} En la actualidad las cifras de mortalidad materna por padecimientos del corazón parecen aumentar debido al marcado descenso en la mortalidad por otras causas como toxemia, hemorragia o infección.

Las cardiopatías son responsables de una cuarta parte de las muertes maternas en nuestros días.

La enfermedad reumática constituye del 90 al 95 por ciento de todas las cardiopatías observadas durante el embarazo.^{16,29,30} La estenosis y la insuficiencia de la válvula mitral son las formas más frecuentes de lesiones valvulares. Las alteraciones aórticas ocupan el siguiente lugar en frecuencia.

Las anomalías congénitas constituyen sólo el 2 por ciento de los padecimientos cardíacos en el embarazo. En el 3 por ciento restante se incluyen la cardiopatía hipertensiva, la sifilítica, la aterosclerosis, la tirotoxicosis, las cardiopatías infecciosas, metabólicas (beri beri) y las neoplásicas.

Para evaluar correctamente los problemas de diagnóstico y manejo de una cardiopatía en la embarazada es preciso conocer los cambios fisiológicos que ocurren en la circulación durante el embarazo. Sin este conoci-

miento, el obstetra no puede apreciar adecuadamente la naturaleza y extensión de la complicación que el embarazo significa para un corazón enfermo, ni podrá darse cuenta tampoco de las diversas maneras en que los cambios circulatorios normales pueden simular un trastorno cardíaco orgánico.

El cambio circulatorio más importante durante el embarazo es el aumento del débito cardíaco, éste se eleva por encima del nivel normal a partir del tercer mes y sube progresivamente para alcanzar cifras máximas de 50 por ciento por arriba de las normales.^{2,7,19,36,41} Se creía (hasta 1936) que el débito cardíaco alcanzaba su máximo al término del embarazo. Cohen y Thompson⁹ fueron los primeros en afirmar que esto sucede entre la 34ª y la 36ª semanas de la gestación. Actualmente todos los autores están de acuerdo en que el débito cardíaco retorna a niveles casi normales en las últimas semanas del embarazo. Éste es un dato importante que traduce la disminución de la sobrecarga del corazón antes del parto. Hamilton y Thompson¹⁸ demostraron que la incidencia de insuficiencia cardíaca corre paralela a este ascenso y descenso del débito cardíaco.

El aumento del volumen sanguíneo circulante se realiza en forma similar al débito cardíaco, alcanzando hasta un 45 por ciento más que en estado normal entre la 34ª y la 36ª semanas, parece disminuir en adelante un 15 por ciento aproximadamente y normalizarse en la segunda semana post-parto.⁹

El volumen del plasma sufre un mayor aumento que el volumen celular (1,200 c.c. arriba del volumen normal para el plasma y 270 c.c. para los eritrocitos) alcanzando este máximo después de la 32ª semana para disminuir gradualmente en las restantes ocho semanas del embarazo.

La viscosidad sanguínea y el hematócrito disminuyen por estas mismas circunstancias.

* Del Servicio de Ginecología del Hospital Español. Profesor Adjunto del Tercer Curso de Clínica Quirúrgica. Esc. Nac. de Medicina, Univ. Nac. Aut. de México.

La tensión arterial presenta sólo ligeras variaciones dentro de cifras normales. El pulso muestra tendencia a la taquicardia, pero sin llegar a frecuencias anormales.

La tensión venosa de los miembros superiores desciende ligeramente en los dos primeros trimestres del embarazo. En los miembros inferiores se eleva y en las últimas semanas puede llegar a cifras tan altas como 285 milímetros de agua,⁴³ lo que explicaría en algunos casos la aparición de várices y edema en los miembros inferiores desde el cuarto mes del embarazo.

La capacidad vital y el consumo de oxígeno tienden a aumentar ligeramente debido a un aumento en el diámetro transversal del tórax. Este aumento puede llegar a ser de 12 por ciento sobre los valores normales. El consumo de oxígeno aumenta ligeramente alcanzando su máximo poco antes del parto.^{20,23}

Durante el embarazo existe retención de sodio que ocasiona a su vez retención de agua en la sangre y los tejidos. Cuando estos fenómenos se acentúan se consideran como el primer paso hacia el desarrollo de la insuficiencia cardiaca y preceden a la elevación de la presión venosa.

Existen otras alteraciones fisiológicas que pueden aumentar la carga del corazón en el embarazo, como el aumento de peso en las pacientes, la vascularización acentuada del útero grávido, las comunicaciones placentarias arterio-venosas que actúan como fístulas y requieren un mayor trabajo cardiaco, y algunos factores fetales todavía no muy bien conocidos.

El diagnóstico y la correcta evaluación de cada caso en particular se basará en el conocimiento preciso de los cambios fisiológicos circulatorios, que se observan en el embarazo normal.

Debemos recordar que el embarazo produce con frecuencia disnea, palpitaciones, desalojamientos discretos del ápex, soplos sistólicos, extrasístoles y edema de los miembros inferiores.

El pronóstico de la embarazada cardiaca es en ocasiones difícil de precisar. No siempre es posible afirmar qué paciente representa un serio problema terapéutico y cuál requiere solamente una vigilancia rutinaria.

Para estimar el riesgo cardíaco nosotros empleamos la clasificación de la New York Heart Association que divide a las enfermas en cuatro grupos:

1. Pacientes cardíacas sin limitación de actividad física y sin disnea.

2. Pacientes que realizan esfuerzos con ligera disnea.
3. Pacientes con marcada limitación en su actividad física, que realizan esfuerzos con gran disnea.
4. Pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca aún en reposo.

Después de clasificar a una cardiaca grávida debe tenerse en cuenta la edad, tamaño del corazón, duración del padecimiento, historia de insuficiencia previa, trastornos del ritmo, tipo de la lesión cardiaca, actividad reumática y la presencia o no de padecimiento intercurrente.

En el manejo de estas pacientes deben emplearse, adaptándolas a cada caso, las siguientes medidas: *a)* vigilancia periódica entre el obstetra y el cardiólogo, *b)* reposo, *c)* dieta alta en proteínas, *d)* restricción de líquidos y de sal en el segundo y tercer trimestres, *e)* vitaminoterapia, *f)* prevención de infecciones, *g)* control y tratamiento de la anemia, *h)* administración de digital, *i)* cirugía cardiaca.

CASO CLÍNICO

En relación con este último punto vamos a comunicar un caso clínico, que tuvimos oportunidad de manejar en fecha reciente:

M. C. A. de G., de 21 años, fue vista por primera vez en consulta el 20 de abril de 1956. Padeció corea a la edad de 12. Fue amigdalectomizada a los 18, se le practicó apendicectomía y tratamiento de eventración postoperatoria a los 20. Antes de someterla a la amigdalectomía se le descubrió una acentuada estenosis mitral.

A los dos meses de casada se embarazó presentando a las 8 semanas de amenorrea sangrado vaginal escaso y dolores irregulares de poca intensidad en el hemi-ventre inferior. Se le prescribieron: reposo, antiespasmódicos y progesterona a altas dosis con lo que mejoró el cuadro clínico. Las cifras de gonadotropinas coriónicas en esa ocasión fueron de 60,000 unidades en dos determinaciones con intervalos de 15 días.

En estas condiciones, hacia las 10 semanas de embarazo, empezó a presentar síntomas de insuficiencia cardiaca y el cardiólogo ordenó digital, diuréticos mercuriales y dieta sin sodio. No cedió la insuficiencia y la enferma comenzó a desarrollar crisis de asma cardiaca.

Los exámenes clínico, radiográfico, fluoroscópico y electrocardiográfico revelaron una cardiomegalia grado I con una grave estenosis mitral y discreta insuficiencia, también grado I.

La paciente fue colocada en el grado III de la clasificación.

Como no se obtuvo mejoría con el tratamiento médico se propuso como último recurso la comisurotomía mitral.

La enferma fue operada en el Instituto de Cardiología el 20 de julio de 1956, a las 21 semanas de embarazo y tuvo una inmediata mejoría en su capacidad funcional.

Durante el resto del embarazo fue considerada en Clase I.

A las 28 semanas de gestación se le diagnosticó embarazo gemelar con ambos productos de vértice.

Su tratamiento consistía entonces, sólo en vitaminas, dieta hiposódica y restricción discreta de la actividad física.

A las 35 semanas, el 14 de octubre del mismo año, se internó en la Maternidad del Hospital Español en trabajo de parto prematuro que tuvo una duración de 8 horas y 15 minutos. La enferma fue tratada, por indicación del cardiólogo, en forma rutinaria, recibiendo seconal-demerol durante el trabajo del parto, y anestesia general ciclopropano-oxígeno durante el periodo expulsivo.

Se practicó episiotomía medio lateral directa y maniobra de Ritgen a ambos productos que fueron del sexo masculino en presentación de vértice y con peso de 1,900 y 1,975 gramos respectivamente.

La paciente abandonó el hospital a los siete días postparto y en la actualidad se encuentra en excelentes condiciones.

Los recientes adelantos en la cirugía cardiovascular han modificado el pronóstico en ciertos casos de cardiopatías y embarazo. Los datos en la literatura están aumentando constantemente.^{3,5,6,10,27,28,32,37}

Las indicaciones de la cirugía cardíaca en el embarazo son: estenosis mitral en clases III y IV de la clasificación de la New York Heart Association, la persistencia del conducto arterial, tetrada de Fallot y coartación de la aorta.

El tiempo de mayor seguridad para la operación debe determinarse con sumo cuidado. Existen dos periodos peligrosos;³⁵ el primero está alrededor de la 32ª semana de la gestación, que como ya mencionamos corresponde a la época de mayor trabajo para el corazón. El otro peligro está en la contracción del miometrio después del parto, esta contracción vacía las venas útero-ováricas hacia la circulación general. La movilización brusca de este volumen sanguíneo puede representar, en un momento dado, un exceso de trabajo para un corazón enfermo. El

peligro inmediato es la aparición de edema pulmonar agudo.^{1,4,14,21,22,34,45}

La experiencia clínica demuestra que el corazón de una embarazada puede someterse a comisurotomía en cualquier semana del embarazo. No se ha comunicado aborto durante los primeros meses, ni muerte fetal intrauterina por anestesia en gestaciones avanzadas. O'Connell y Mulcahy³³ refieren la operación de una paciente con embarazo a término realizada sin contratiempo doce horas antes del parto.

Puede decirse, sin embargo, de acuerdo con la mayoría de los autores, que las enfermas en clases I y II pueden ser llevadas a través del embarazo y el parto sin grandes complicaciones, bajo estricto tratamiento médico.

El beneficio que se obtiene de una valvulotomía es la reducción de la hipertensión pulmonar, disminuyendo por lo tanto el peligro de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Las indicaciones de la cirugía de la válvula mitral se basan en el diagnóstico de una estenosis muy acentuada.^{11,12} Las contraindicaciones son: fiebre reumática activa, endocarditis bacteriana subaguda, insuficiencia mitral y la invasión de otras válvulas por el proceso patológico.¹⁷

La decisión final de una intervención quirúrgica sobre una cardíaca grávida debe hacerse entre el obstetra, el cardiólogo y el cirujano de cardiovascular. Es preciso evaluar todos los posibles riesgos a que la enferma esté expuesta con un corazón enfermo a través de su embarazo, así como el riesgo de la posible mortalidad operatoria.

Los resultados tardíos de la comisurotomía mitral pueden verse influidos¹³ por factores adversos en relación a la selección de las pacientes: edades mayores de 40 años, fibrilación auricular, padecimiento valvular aórtico asociado, tamaño valvular preoperatorio de más de 1 cm cuadrado, tamaño valvular postoperatorio menor de 2.5 cm cuadrados, y calcificación de la válvula. En presencia de uno o varios de estos factores es preciso instituir una estrecha y prolongada vigilancia médica en el postoperatorio.

La insuficiencia mitral postoperatoria, la re-estenosis, los fenómenos embólicos, la reactivación de la fiebre reumática, así como un resultado quirúrgico inmediato poco brillante son circunstancias que determinan un pronóstico cardiovascular reservado.

Se ha descrito un síndrome "post-comisurotomía", que es considerado como prueba de reactivación de la fiebre reumática por algunos autores, y por otros como una manifestación de trauma quirúrgico.

El manejo postoperatorio de las enfermas sometidas a cirugía cardíaca debe llevarse a cabo entre el cardiólogo y el obstetra. La mejoría en el funcionamiento del corazón después de la intervención quirúrgica no justifica dejar de considerar a la paciente como una cardiópata y debe tratarse como tal durante toda la evolución del embarazo.

La administración profiláctica de antibióticos es considerada de utilidad, así como el empleo moderado de sedantes durante el trabajo de parto, la episiotomía y aplicación baja del fórceps para abreviar el periodo expulsivo y la anestesia local o regional. En los casos que quedan en las clases I y II después de la operación, puede emplearse, en nuestro concepto, la anestesia obstétrica general.

En las primeras doce a veinticuatro horas postparto debe prestarse particular atención a la presencia de taquicardia, ortopnea o estertores en las bases pulmonares por la posibilidad de edema pulmonar agudo. Las grandes venoclisis y la ingestión de sodio deben restringirse.

RESUMEN

Se hace una breve descripción de los cambios fisiológicos cardiovasculares en el embarazo.

Se revisan los datos de importancia para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la cardiópata grávida.

Se presenta un caso clínico de estenosis mitral en embarazo gemelar resuelto satisfactoriamente por comisurotomía en el 5º mes de gestación.

Se mencionan las indicaciones de la cirugía cardíaca en el embarazo, particularmente en relación a la comisurotomía mitral.

Se hacen sugerencias para el manejo de estas pacientes desde el punto de vista obstétrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams JQ. Am J Obst Gyn 1954;67:741.
2. Andrus EC, et al. In: Law CR, editor: International Symposium on Cardio-vascular Surgery: Studies in Physiology. Diagnosis and Techniques. Philadelphia: WB Saunders, 1955:161.
3. Baker C, Brock RC, Campbell M, Wood P. Br Med J 1952;1:1043.
4. Bergman P, Sjostedt S. Acta abst et gynec scandinav 1954;33:117.
5. Brock RC. Proc Roy Soc Med 1952;45:538.
6. Burwell CS, Ramsay LH. Tr A Am Physicians 1953;66:303.
7. Burwell CS, Strayhorn WD. J Clin Investigation 1933;12:977.
8. Busky AH, Grusetz MW, Wagman W, Grossman FF. Am J Obst Gyn 1955;70:1143.
9. Cohen ME, Thompson KJ. J Clin Investigation 1936;15:607.
10. Cooley DA, Chapman DW. JAMA 1952;150:1113.
11. Chavez I. Arch del Inst Nac de Cardiología 1953;23:1.
12. Frömern R, Gravier J. Arch del Inst Nac de Cardiología 1953;23:422.
13. Glover RP, McDowell DF, O'Neill TJE, Janton OH. JAMA 1955;158:895.
14. Goldman MA, Primiano NP. Am J Obst Gyn 1953;65:314.
15. Gordon CA. Am J Obst Gyn 1955;69:701.
16. Gorenberg H, Chesley LC. Am J Obst Gyn 1954;68:1151.
17. Hall JE, Knapp RC. Am J Obst Gyn 1936;72:970.
18. Hamilton BE, Thompson KJ. Pregnancy and the childbearing age. Baltimore: Williams and Wilkins, 1942.
19. Hendricks CH, Quilligan EJ. Am Obst Gyn 1936;71:935.
20. Herbert CM, Bamer EA, Wakim KG. Am J Obst Gyn 1954;68:1553.
21. Hodkinson CP. Am J Obst Gyn 1951;61:321.
22. Hodkinson CP. Am J Obst Gyn 1955;1:26.
23. Humphrey-Long J. Am J Obst Gyn 1955;69:713.
24. Igna EJ, Derrick MF, Lam CR, Heyes JW, Hodgkinson CP. Am Obst Gyn 1936;71:1024.
25. Jensen J. The Heart in Pregnancy. St. Louis. 1958, The CV Mosby Co.
26. Kenwick AN, Wilson JA. Am J Obst Gyn 1954;67:419.
27. Logan A, Turner R. Lancet 1952;1:1286.
28. Masson J. Obst Gynaec Brit Emp 1952;59:567.
29. Massey FC. Am J Obst Gyn 1952;64:607.
30. McCue HM, Scheiein EC. Am J Obst Gyn 1952;64:535.
31. Mendelson CL. Am J Obst Gyn 1955;69:1233.
32. Milnor WR. Postgrad. Med 1956;19:48.
33. O'Connell TCJ, Mukahy R. Br Med J 1955;1:1191.
34. Palmer AJ, Walker AHC. J Obst Gynaec Br Emp 1949;56:437.
35. Parkinson T. Proc Roy Soc Med 1953;46:48.
36. Rose DJ, Bader ME, Bader RA, Braunwald E. Am J Obst Gyn 1956;72:233.
37. Rumel WR. Citado por Massey. ref. 29.
38. Sellors TA, Bedford DE, Somerville W. Brit Med J 1953;2:1059.
39. Sommerville W. Lancet 1952;2:179.
40. Stander HJ. Am J Obst Gyn 1942;44:714.
41. Stander HJ, Cadden JF. Am J Obst Gyn 1932;24:13.
42. Tillman AJB. Citado por Mendelson, ref 31.
43. Ullery JC. Am J Obst Gyn 1954;67:834.
44. Watt GL, Bigelow WC, Greenwood WF. Am J Obst Gyn 1954;67:275.
45. Werko L. Acta Obst Gynec Scandinav 1954;33:162.



Instrucciones para los autores

1. Los artículos deben enviarse, preferentemente, mediante correo electrónico o entregarse en las oficinas de la revista en original impreso y archivo electrónico en CD marcado con el título del trabajo. Anexar el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe

Instrucciones para los autores

registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, si se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”. Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____

LA FEDERACION IBEROAMERICANA DE ULTRASONOGRAFISTAS EN
OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA Y LA FEDERACION MEXICANA DE
ASOCIACIONES Y COLEGIOS DE ULTRASONIDO



IV INVITAN A SU: XXII



**“CONGRESO INTERNACIONAL DE ULTRASONIDO,
PROFESOR, DR. CARLOS FERNÁNDEZ DEL CASTILLO
SÁNCHEZ”**

DEL 5 AL 8 DE JUNIO DE 2013 HOTEL FIESTA AMERICANA REFORMA, MEXICO, D.F.

8 TALLERES PRECONGRESO

*Ecocardiografía fetal
Sono embriología
Doppler embrio fetoplacentario
Reproducción asistida
Musculo-esqueletico
Ginecología y elastografía
Medicina Interna
Urología y próstata*

17 Conferencias magistrales:

**42 Temas de gineco-obstetricia y
Medicina Gral.**

**DIPLOMAS DE ASISTENCIA POR:
POR LA FIAUOG Y LA FMACU**

**Y SE GESTIONAN CREDITOS POR:
LA FEDERACION MEXICANA DE
GINECO-OBSTETRICIA
LA INTERNATIONAL SOCIETY OF
ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY**

**LA UNIVERSIDAD MESOAMERICANA DE SAN
CRISTOBAL DE LAS CASAS, CHIS.**

INCLUYE:

- Pase Personal al Congreso. Visita a salas expo. Científica.
- Brindis de Bienvenida
- Coffee-Break's de Cortesía
- Cena-Baile de Gala (Personal). Acompañante \$500.MN

DEPÓSITOS A LA CUENTA BANAMEX
SUC. 150 #128921 A NOMBRE DE:
“INSTITUTO MEXICANO DE
DIAGNOSTICO POR IMAGEN S.C”.

ENVIAR HOJA DE REGISTRO LLENA CON
LETRA LEGIBLE Y COMPROBANTE DE
DEPÓSITO AL CORREO
rafanolasco@hotmail.com

**Tels: 01 777 311 8756 y
01 777 102 1846**

Visita nuestra página web:
www.imdi.com.mx

*Dra. Gelsy Giugni de Schenone
(Venezuela)*

*Dr. Moisés Huamán Guerrero,
(Perú)*

*Dr. José Luis Inclán Dicoechea (USA)
Dr. Phyllipe Jeanty
USA)*

*Dr. Juan Carlos Mannara
(Argentina)*

*Dra. Yolimar Martínez de Mora
(Venezuela)*

*Dra. Adriana Medina Bello
(Venezuela)*

*Dr. Roberto Moncayo Cadena
(Ecuador)*

*Dr. Hernán Muñoz
(Chile)*

*Dr. Gonzalo Pérez Canto
(Venezuela)*

*Dr. Edgardo Pianigiani
(Brasil)*

*Dr. Alberto Sosa Olavarría
(Venezuela)*

*Dr. Henry Venero Parra
(Venezuela)*

*Dr. Moisés A. Zamora Ruiz
(Guatemala)*

*Dr. Paulo Zielinsky
(Brasil)*

*Dr. Jesús Zurita Peralta
(Venezuela)*

INSCRIPCIONES AL CONGRESO:

- COSTO DEL CONGRESO: \$4,000 MN
(FEDERADOS FEMACU)
- COSTO DEL CONGRESO: \$4,000 MN
(GINECO-OBSTETRAS FEMEGO)
- COSTO DEL CONGRESO: \$4,500 MN
(NO FEDERADOS)
- COSTO POR TALLER: \$500 MN C/U
(CUPO LIMITADO)

PROFESORES

INTERNACIONALES:

*Dr. Ramón Bataglia Araujo
(Paraguay)*

*Dr. Alberto Bermúdez Zorrilla
(Venezuela)*

Dr. Luis Díaz Guerrero (Venezuela)

*Dr. Mauricio Herrera
(Chile)*