



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 313 **Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal**
Daniela Medina Castro, Javier Castro Llamas, Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
- 320 **Evaluación por imagen en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama: comparación de la mamografía y el ultrasonido**
Ricardo A López-Narváez, Margarita L Garza-Montemayor, Nancy L Garza-García, Erik E. Ojeda-Méndez, Hugo Rangel-Nava, Daniel Méndez-Lozano, Fidel G. Morales-Caballero
- 327 **Histerectomía total laparoscópica: resultados en un hospital de tercer nivel de atención**
René Cortés Flores, Ernesto Arnoldo López Vera, Oscar Ignacio Hortiales Laguna, José Luis Ramírez Reyna, Oscar Armando González Díaz, Luis Fernando Ramírez Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 332 **Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega Robledo
- 341 **Vacunación de refuerzo contra *Bordetella pertussis* en mujeres embarazadas**
Alejandra Esteves-Jaramillo, César Misael Gómez Altamirano, Marcelino Esparza Aguilar, Vesta L. Richardson López-Collada

CASOS CLÍNICOS

- 348 **Falla del tratamiento conservador con metotrexato en un embarazo ectópico cervical**
Arturo Molina Sosa, Omar Calvo Aguilar, Marco Antonio Amoroso Hernández, Rosa Elia Reyes Burgoa
- 355 **Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Mario Albani-Campanario, Gerardo Buendía-Díaz, María de Lourdes Flores-Islas, Carlos Maquita-Nakano, Josefina Ochoa-Cervantes

BIOÉTICA

- 360 **Sobrestimación del aborto inducido en Colombia y otros países latinoamericanos**
Elard Koch, Miguel Bravo, Sebastián Gatica, Juan F. Stecher, Paula Aracena, Sergio Valenzuela, Ivonne Ahlers

RESEÑA

- 373 **Ginecología y feminismo**
Ernesto de la Peña

HACE 55 AÑOS

- 378 **Cáncer del cuerpo uterino**
Delfino Gallo

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 80, número 5, mayo 2012

CONTENIDO

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 313 Alteraciones genéticas y estrategias en muerte fetal**
Daniela Medina Castro, Javier Castro Llamas, Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
- 320 Evaluación por imagen en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama: comparación de la mamografía y el ultrasonido**
Ricardo A López-Narváez, Margarita L Garza-Montemayor, Nancy L Garza-García, Erik E. Ojeda-Méndez, Hugo Rangel-Nava, Daniel Méndez-Lozano, Fidel G. Morales-Caballero
- 327 Histerectomía total laparoscópica: resultados en un hospital de tercer nivel de atención**
René Cortés Flores, Ernesto Arnoldo López Vera, Oscar Ignacio Hortiales Laguna, José Luis Ramírez Reyna, Oscar Armando González Díaz, Luis Fernando Ramírez Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 332 Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega Robledo
- 341 Vacunación de refuerzo contra *Bordetella pertussis* en mujeres embarazadas**
Alejandra Esteves-Jaramillo, César Misael Gómez Altamirano, Marcelino Esparza Aguilar, Vesta L. Richardson López-Collada

CASOS CLÍNICOS

- 348 Falla del tratamiento conservador con metotrexato en un embarazo ectópico cervical**
Arturo Molina Sosa, Omar Calvo Aguilar, Marco Antonio Amoroso Hernández, Rosa Elia Reyes Burgoa
- 355 Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Mario Albani-Campanario, Gerardo Buendía-Díaz, María de Lourdes Flores-Islas, Carlos Maquita-Nakano, Josefina Ochoa-Cervantes

BIOÉTICA

- 360 Sobrestimación del aborto inducido en Colombia y otros países latinoamericanos**
Elard Koch, Miguel Bravo, Sebastián Gatica, Juan F. Stecher, Paula Aracena, Sergio Valenzuela, Ivonne Ahlers

RESEÑA

- 373 Ginecología y feminismo**
Ernesto de la Peña

HACE 55 AÑOS

- 378 Cáncer del cuerpo uterino**
Delfino Gallo

CONTENT

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo

ORIGINAL ARTICLES

- 313 Genetic Disease and Diagnostic Strategies in Stillbirth**
Daniela Medina Castro, Javier Castro Llamas, Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
- 320 Detection of Invasive Breast Lobular Carcinoma by Image Analysis: Comparison Between Mammography and Ultrasound**
Ricardo A López-Narváez, Margarita L Garza-Montemayor, Nancy L Garza-García, Erik E. Ojeda-Méndez, Hugo Rangel-Nava, Daniel Méndez-Lozano, Fidel G. Morales-Caballero
- 327 Total Laparoscopic Hysterectomy (TLH): Results at a Tertiary Referral Hospital**
René Cortés Flores, Ernesto Arnoldo López Vera, Oscar Ignacio Hortiales Laguna, José Luis Ramírez Reyna, Oscar Armando González Díaz, Luis Fernando Ramírez Sánchez

REVIEW ARTICLES

- 332 Immunological Mechanisms Involved in Pregnancy**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega Robledo
- 341 Booster Vaccination Against *Bordetella Pertussis* During Pregnancy**
Alejandra Esteves-Jaramillo, César Misael Gómez Altamirano, Marcelino Esparza Aguilar, Vesta L. Richardson López-Collada

CLINICAL CASES

- 348 Failure in the Conservative Treatment of a Cervical Ectopic Pregnancy Case Using Methotrexate**
Arturo Molina Sosa, Omar Calvo Aguilar, Marco Antonio Amoroso Hernández, Rosa Elia Reyes Burgoa
- 355 Zoledronic Acid-based Uveitis: A Case Report and a Bibliography Review**
Mario Albani-Campanario, Gerardo Buendía-Díaz, María de Lourdes Flores-Islas, Carlos Maquita-Nakano, Josefina Ochoa-Cervantes

BIOETHICS

- 360 Overestimation of the Occurrence of Induced Abortions in Colombia and Other Latinoamerican Countries**
Elard Koch, Miguel Bravo, Sebastián Gatica, Juan F. Stecher, Paula Aracena, Sergio Valenzuela, Ivonne Ahlers

REVIEW

- 373 Gynecology and Feminism**
Ernesto de la Peña

55 YEARS OLD

- 378 Cancer of Uterine Corpus**
Delfino Gallo



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 80, número 5, mai 2012

CONTENU

CONTEÚDO

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo

ARTICLES ORIGINAUX

- 313 Les altérations génétiques et des stratégies de diagnostic dans la mort du fœtus**
Daniela Medina Castro, Javier Castro Llamas, Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
- 320 L'imagerie d'évaluation dans la détection du carcinome lobulaire invasif du sein: comparaison de la mammographie et l'échographie**
Ricardo A López-Narváez, Margarita L Garza-Montemayor, Nancy L Garza-García, Erik E. Ojeda-Méndez, Hugo Rangel-Nava, Daniel Méndez-Lozano, Fidel G. Morales-Caballero
- 327 Hystérectomie totale laparoscopique: résultats dans un hôpital de soins tertiaires de soins**
René Cortés Flores, Ernesto Arnoldo López Vera, Oscar Ignacio Hortiales Laguna, José Luis Ramírez Reyna, Oscar Armando González Díaz, Luis Fernando Ramírez Sánchez

ARTICLES REVUE

- 332 Les mécanismes immunologiques impliqués dans la grossesse**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega Robledo
- 341 La vaccination de rappel contre Bordetella pertussis chez les femmes enceintes**
Alejandra Esteves-Jaramillo, César Misael Gómez Altamirano, Marcelino Esparza Aguilar, Vesta L. Richardson López-Collada

RAPPORTS DE CAS

- 348 Échec du traitement conservateur avec le méthotrexate chez grossesse extra-utérine col de l'utérus**
Arturo Molina Sosa, Omar Calvo Aguilar, Marco Antonio Amoroso Hernández, Rosa Elia Reyes Burgoa
- 355 Uvéite acide zolédronique: un rapport de cas et revue de la littérature**
Mario Albani-Campanario, Gerardo Buendía-Díaz, María de Lourdes Flores-Islas, Carlos Maquita-Nakano, Josefina Ochoa-Cervantes

BIOÉTHIQUE

- 360 La surestimation de l'avortement provoqué en Colombie et dans d'autres pays d'Amérique latine: un examen la critique de la méthodologie utilisée par l'Institut Guttmacher**
Elard Koch, Miguel Bravo, Sebastián Gatica, Juan F. Stecher, Paula Aracena, Sergio Valenzuela, Ivonne Ahlers

RESEÑA

- 373 Gynécologie et le féminisme**
Ernesto de la Peña

IL YA 55 ANS

- 378 Cancer du corps utérin**
Delfino Gallo

EDITORIAL

Carlos Fernández del Castillo

ARTIGOS ORIGINAIS

- 313 Alterações genéticas e estratégias de diagnóstico de morte fetal**
Daniela Medina Castro, Javier Castro Llamas, Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
- 320 Exame de imagem na detecção de carcinoma lobular de mama invasivo: comparação de mamografia e ultra-som**
Ricardo A López-Narváez, Margarita L Garza-Montemayor, Nancy L Garza-García, Erik E. Ojeda-Méndez, Hugo Rangel-Nava, Daniel Méndez-Lozano, Fidel G. Morales-Caballero
- 327 Histerectomia total laparoscópica: resultados de um hospital terciário de cuidados**
René Cortés Flores, Ernesto Arnoldo López Vera, Oscar Ignacio Hortiales Laguna, José Luis Ramírez Reyna, Oscar Armando González Díaz, Luis Fernando Ramírez Sánchez

ARTIGOS DE REVISÃO

- 332 Mecanismos imunológicos envolvidos na gravidez**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega Robledo
- 341 Vacinação de reforço contra a Bordetella pertussis em mulheres grávidas**
Alejandra Esteves-Jaramillo, César Misael Gómez Altamirano, Marcelino Esparza Aguilar, Vesta L. Richardson López-Collada

RELATO DOS CASOS

- 348 A falha do tratamento conservador com metotrexato na prenhez ectópica cervical**
Arturo Molina Sosa, Omar Calvo Aguilar, Marco Antonio Amoroso Hernández, Rosa Elia Reyes Burgoa
- 355 Uveíte ácido zolédronico: relato de caso e revisão da literatura**
Mario Albani-Campanario, Gerardo Buendía-Díaz, María de Lourdes Flores-Islas, Carlos Maquita-Nakano, Josefina Ochoa-Cervantes

BIOÉTICA

- 360 A superestimação do aborto induzido na Colômbia e outros países da América Latina**
Elard Koch, Miguel Bravo, Sebastián Gatica, Juan F. Stecher, Paula Aracena, Sergio Valenzuela, Ivonne Ahlers

RESENHA

- 373 Ginecologia e feminismo**
Ernesto de la Peña

HÁ 55 ANOS

- 378 O câncer do corpo uterino**
Delfino Gallo



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2012

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/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.

Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York núm. 38, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, CP 03810, México, DF. Teléfono: 5523-1664.

Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116.

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

Impresa en: Computipo Scanner Editorial SA. Azafrán 313 y 315, colonia Granjas México, delegación Iztacalco, CP 08400, México, DF. Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5523-1664, 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601
E-mail: ginecolobstetmex@femego.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 2011

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)

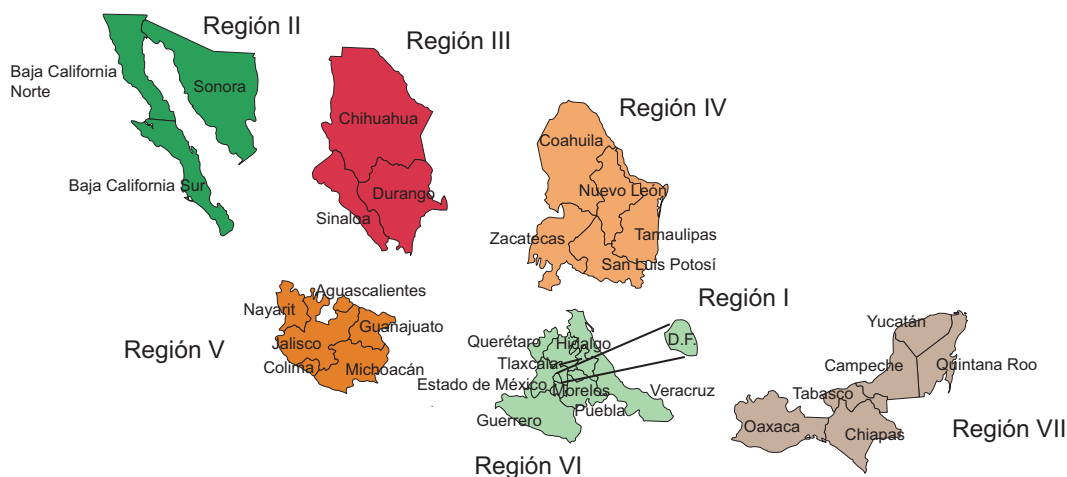
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)

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
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo	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 Ginecólogos y Obstetras 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
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de La Laguna	IV
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero	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
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia	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 de Ginecología y Obstetricia de Irapuato	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
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Edo. de Guerrero	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia	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 del Norte del Estado de Guerrero	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
Asociación de Ginecología y Obstetricia de La Costa de Chiapas	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 2010-2012

Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Región I
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sáñez
Región II
Dr. César E. Favela Heredia
Región III

Dr. Rodolfo Treviño Alanís
Región IV
Dr. Humberto Cano López
Región V
Dr. Chafi Alfredo Yarmuch Espinoza
Región VI

Dr. Jorge C. Méndez Trujeque
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

Cada año, en todo el mundo, cerca de medio millón de mujeres mueren por causas relacionadas con el embarazo y el parto. Alrededor de 25% de esas muertes se originan por complicaciones en el tercer estadio del trabajo de parto. La hemorragia obstétrica puede ocurrir antes o después de la terminación del embarazo pero más de 80% de los casos suceden durante el posparto. Quienes llegan a sufrir un choque hemorrágico pueden llegar a padecer una coagulopatía adquirida, circunstancia que repercute en aumento de la mortalidad materna. En el primer artículo original de este número de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se incluye un trabajo que tuvo como propósito identificar los criterios de coagulopatía postraumatismo en hemorragia obstétrica masiva. Luego de la lectura de esta investigación se sabrá que los criterios de coagulopatía postraumatismo permiten identificar las alteraciones en la hemostasia en mujeres con hemorragia obstétrica masiva.

El siguiente artículo se refiere al carcinoma lobulillar invasor, que es la segunda causa más común de enfermedad mamaria maligna. La detección oportuna de este cáncer ha planteado históricamente retos a los estudios de imagen porque su histología única dificulta la detección clínica y radiológica temprana. La mamografía ha demostrado ser efectiva como prueba estándar en el escrutinio para la detección temprana del cáncer mamario en general pero poco más de un tercio de los cánceres no se diagnostican con este procedimiento. De ahí la insistencia de recurrir a otras modalidades de imagen, junto a la mamografía, para detectar y diagnosticar cáncer. Los autores de este trabajo compararon la sensibilidad y especificidad de la mamografía y el ultrasonido en el diagnóstico del carcinoma lobulillar invasor de mama.

El tercer trabajo original se efectuó con la finalidad de describir los resultados obtenidos en pacientes a

quienes se realizó histerectomía total laparoscópica como parte del tratamiento de diversas afecciones uterinas benignas. En México son pocos los estudios que han reportado la experiencia y los resultados con este procedimiento. Desde su primera descripción, la histerectomía por laparoscopia ha demostrado ventajas en comparación con la técnica abierta abdominal: menor sangrado, dolor postoperatorio, tiempo de hospitalización y de incorporación a las actividades cotidianas, disminución de los costos económicos y mejores resultados estéticos; sin embargo, el tiempo quirúrgico es mayor. El acceso a esta técnica es limitado porque se requiere equipo técnico adecuado y que los cirujanos estén capacitados para ejecutarla, amén de que la curva de aprendizaje es más larga por parte de los cirujanos para optimizar los resultados.

En la sección de bioética se incluye un trabajo que analiza la metodología utilizada por una institución para estimar la cantidad de abortos inducidos en donde se señala que: “se carece de datos objetivos basados en hechos vitales reales; toda la estimación se basa en números imaginarios subyacentes de opiniones. Aún como encuesta de opinión, la técnica de muestreo tuvo graves sesgos de selección en el levantamiento de la información.”

En la sección Hace 55 años se reproduce un artículo publicado en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO por el doctor Delfino Gallo en donde se menciona que: “La lucha contra el cáncer uterino no es problema de especialistas, sino de todos los médicos que deben sumar sus esfuerzos a fin de descubrir la neoplasia en sus primeros estadios. No existen tratamientos específicos ni unilaterales. En la solución de este problema se deben movilizar todos los elementos técnicos y humanos. Lo importante es proteger la salud y la vida de la enferma: lo secundario el predominio de las normas y doctrinas.”

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS DE ABRIL SON:

1. **Métodos de planificación familiar basados en el conocimiento de la fertilidad**
Haghenbeck-Altamirano FJ, Ayala-Yáñez R, Herrera-Meillón H.
Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):276-284
2. **Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión**
Medina-Lomelí JM, Jáuregui-Meléndrez RA, Medina-Castro N, Medina-Castro D.
Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):285-294
3. **La citología vaginal y la citología del sedimento urinario en el embarazo**
Álvarez A, González M, Gutiérrez E y Dosal M. Ponencia presentado por la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia en la VI Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia, León, Gto., 9-17 de Octubre de 1956. Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1957;12:73-93
Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):300-311
4. **Embarazo ectópico en cicatriz de cesárea previa**
González de Jesús LP, Barrera-García A.
Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):295-299
5. **Comparación de la medición cervical y de la línea endometrial mediante dos técnicas ultrasonográficas**
Aguayo-Macías E, Femat-Villarreal AE, González-Habib R, López-Tapia JD.
Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):251-253

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 define 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.



Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal

Daniela Medina Castro,* Javier Castro Llamas,** Patricia Grether González,*** Mónica Aguinaga Ríos****

RESUMEN

Antecedentes: la muerte fetal sucede en 1 de cada 1000 embarazos. Las causas pueden ser maternas, fetales o placentarias. Sin embargo, en la mitad de los casos no puede determinarse la causa. Las alteraciones genéticas pueden ser causa de muerte fetal en 25 a 35% de los fetos con estos defectos.

Objetivos: describir los defectos congénitos encontrados en casos de muerte fetal registrados en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de tres años; encontrar los factores de riesgo en cada embarazo, y proponer un enfoque de estudio para el diagnóstico apropiado de entidades genéticas definidas relacionadas con la muerte fetal.

Material y métodos: estudio retrospectivo de serie de casos de muertes fetales con defectos congénitos valorados entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en el departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología.

Resultados: se valoraron 55 muertes fetales con defectos congénitos. El 31% tuvo múltiples defectos; en 14.5%, aislados; en 20%, enfermedad monogénica; en 14.5%, alteraciones cromosómicas; en 9%, procesos disruptivos; en 7%, hidrops fetal no inmunitario, y en 4% embarazo gemelar. En todos los casos se obtuvo cariotipo de amniocentesis y en la mitad de cordón umbilical. En 95% de los casos se confirmaron los hallazgos por ultrasonido prenatal y en 74.5% en la necropsia.

Conclusiones: el ultrasonido, el cariotipo, la necropsia y la revisión por un médico genetista permitieron la integración diagnóstica en 81% de los casos. El diagnóstico preciso permite proporcionar un adecuado asesoramiento genético a los padres y contribuye a disminuir la muerte fetal por causas inexplicables.

Palabras clave: muerte fetal, óbito, defectos congénitos.

ABSTRACT

Background: Stillbirth occurs in about 1 in 1000 pregnancies. The causes are maternal, fetal, and placental; but in half of the cases, no cause can be determined. Genetic disease, a common cause of stillbirth, is diagnosed in 25-35% of patients with birth defects.

Objective: Describe birth defects found in stillbirth cases at the Instituto Nacional de Perinatología in a period of 3 years, analyze risk factors in each pregnancy, and propose an adequate approach to effectively reach the proper diagnosis of defined genetic entities related to stillbirth.

Material and methods: All stillbirths cases presenting birth defects and assessed by the Department of Genetics from January 2008 to December 2010 were included in this study.

Results: We evaluated 55 stillbirths with birth defects. 31% of them showed multiple defects; 14.5%, single defects; 20%, single gene disorders; 14.5%, chromosomal abnormalities; 9%, disruptive processes; 7%, non-immune fetal hydrops, and 4% twin pregnancy. The karyotype was obtained in all cases from amniocentesis, and in half of them from umbilical cords as well. In 95% of the cases prenatal findings were confirmed through prenatal USG, and necropsy was performed in 74.5% of them.

Conclusion: Ultrasound, karyotype, autopsy and assessment by a medical geneticist allowed an accurate diagnosis in 81% of cases. Genetic counseling helps reduce parental anxiety and stillbirth from unknown causes.

Keywords: stillbirth, fetal death, birth defects.

RÉSUMÉ

Antécédents: la mort fœtale survient dans 1 en 1000 grossesses. Les causes peuvent être de la mère, du fœtus ou du placenta. Cependant, dans la moitié des cas ne peut pas déterminer la cause. Les altérations génétiques peuvent causer la mort fœtale dans 25 à 35% des fœtus atteints de ces défauts.

Objectifs: Décrire les anomalies congénitales trouvés dans les morts fœtales inscrits à l'Institut national de la périnatalogie dans une période de trois ans, trouver les facteurs de risque à chaque grossesse, et de proposer une approche pour étudier le diagnostic correct de la définis entités génétiques liées avec la mort du fœtus.

Méthodes: série rétrospective de cas de morts fœtales avec des malformations congénitales évalués entre Janvier 2008 et Décembre 2010 dans le Département de Génétique, Institut national de la périnatalogie.

Résultats: Nous avons évalué 55 morts fœtales avec des malformations congénitales. 31% présentaient des défauts multiples, dans 14,5%, isolé, dans 20%, maladie monogénique, dans 14,5%, les altérations chromosomiques, dans 9%, les processus de rupture, dans 7% anasarque non immunisés, et 4% en cas de grossesse gémellaire. Dans tous les cas on a obtenu caryotype de l'amniocentèse et le cordon du milieu. Dans 95% des cas ont été confirmés par les conclusions échographies prénatales et 74,5% lors de l'autopsie.

Conclusions: L'échographie, le caryotype, l'autopsie et l'examen par une intégration généticien médical de diagnostic a permis dans 81% des cas. Un diagnostic précis peut fournir un conseil génétique adéquat aux parents et aide à réduire les causes inexplicables mort fœtale. **Mots-clés:** mort fœtale, malformations congénitales, de mortinatalité.

RESUMO

Antecedentes: A morte fetal ocorre em 1 em cada 1000 gravidezes. As causas podem ser materna, fetal ou placentário. No entanto, em metade dos casos não é possível determinar a causa. As alterações genéticas podem causar a morte fetal em 25 a 35% dos fetos com estes defeitos.

Objetivos: Descrever os defeitos congênitos encontrados em óbitos fetais registrados no Instituto Nacional de Perinatologia, em um período de três anos, encontrar os fatores de risco em cada gravidez, e propor uma abordagem para estudar o diagnóstico adequado de entidades definidas pelo genéticos relacionados com a morte fetal.

Métodos: série de casos retrospectiva dos óbitos fetais com defeitos de nascimento avaliados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010 no Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatologia (Mexico).

Resultados: Foram avaliados 55 óbitos fetais com defeitos congênitos. 31% tiveram múltiplos defeitos, em 14,5%, isolado, em 20%, doença monogênica, em 14,5%, alterações cromossômicas, em 9%, os processos de ruptura, em 7% hidropsia fetal não imune, e 4% em gestação gemelar. Em todos os casos foi obtido cariótipo de amniocentese e do cabo de média. Em 95% dos casos foram confirmados por exames de ultra-som pré-natal e 74,5% na necropsia.

Conclusões: ultra-som, cariótipo autópsia, e revisão por um médico geneticista integração permitiu diagnóstico em 81% dos casos. O diagnóstico correto pode fornecer aconselhamento genético adequado para os pais e ajuda a reduzir as causas inexplicáveis morte fetal.

Palavras-chave: morte fetal, natimortos, nascimento defeitos.

La Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 define como mortinato, o nacido muerto, al producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno no respira ni manifiesta signos de vida (latidos cardiacos o funiculares o movimientos definidos de músculos voluntarios).

La muerte fetal sucede, aproximadamente, en uno de cada mil embarazos viables.^{1,2} De los aproximadamente 3.2 millones de óbitos que cada año ocurren en el mundo, 97% suceden en países en vías de industrialización. A pesar de que la mayoría de los países industrializados tienen tasas de óbitos de 3 a 5 por cada 1000 nacimientos, la mayoría de los países en desarrollo tiene tasas 10 veces mayores.^{3,4}

Existen diversos factores de riesgo y causas de óbito: la edad materna joven y avanzada, el número de embarazo, la obesidad, etnia (afroamericanos), nivel socioeconómico bajo, tabaquismo y alcoholismo prenatal, uso de técnicas de reproducción asistida y condiciones médicas maternas, como preeclampsia-eclampsia, diabetes mellitus, lupus, trombofilias, enfermedad tiroidea y aumento en la concentración de hemoglobina, así como un inadecuado control prenatal y el antecedente de muerte fetal previa.^{1,5}

Las causas de muerte fetal pueden clasificarse en tres grupos: a) maternas, b) fetales y c) placentarias y de cordón umbilical. Aproximadamente la mitad de los óbitos permanece sin causa explicable y la proporción de esta categoría aumenta con la edad gestacional. Sin embargo, el estudio de necropsia, placenta y cariotipo disminuyen significativamente el porcentaje de estas causas.⁵

Entre las causas fetales, los defectos congénitos son una causa significativa de muerte. De los casos de necropsia de muertes fetales, entre 25 a 35% tienen defectos congénitos que incluyen defectos aislados (40%), múltiples (40%) y deformaciones o displasias (20%). A una gran proporción

* Médica especialista en Genética médica. Alta Especialidad en Genética Perinatal. Miembro del Consejo Mexicano de Genética.

** Licenciado en Biología. Adscrito al departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF.

*** Médica especialista en Genética médica. Jefa del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF. Investigadora en ciencias médicas A. Profesora asociada del curso de especialidad en Biología de la Reproducción Humana.

**** Médica especialista en Genética médica. Investigadora en Ciencias Médicas C. Profesora titular del curso de alta especialidad en Genética perinatal.

Correspondencia: Dra. Mónica Aguinaga Rios. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes México 11000 DF.

Recibido: 7 de diciembre 2011. Aceptado: 12 de abril 2012

Este artículo debe citarse como: Medina-Castro D, Castro-Llamas J, Grether-González P, Aguinaga-Ríos M. Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):313-319.

www.nietoeditores.com.mx

de muertes fetales se les atribuyen causas genéticas y de éstas la mayor parte son alteraciones cromosómicas, que representan entre 6 y 15% de los casos. La proporción de alteraciones cromosómicas es mayor en fetos con defectos estructurales; las más comunes son la monosomía X (23%), trisomía 18 (21%) y trisomía 13 (8%).^{2,3,4,6}

El propósito de este estudio es describir los principales defectos congénitos encontrados en pacientes con muerte fetal registrados durante dos años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), conocer los factores de riesgo existentes en cada embarazo y proponer un enfoque de estudio para llegar al diagnóstico certero de alteraciones genéticas definidas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de serie de casos efectuado con base en la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes atendidas entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en el departamento de Genética referidas por alguna alteración encontrada en los ultrasonidos prenatales y que sufrieron la muerte del feto.

Se revisaron las siguientes variables de estudio: edad materna, número de gestaciones, edad gestacional, número de fetos, enfermedad materna, antecedente de abortos, muertes fetales o muertes neonatales, defectos congénitos, estudio de necropsia y cariotipo. La edad gestacional se calculó por fecha de la última menstruación y con ultrasonido cuando hubo duda.

Los defectos congénitos se clasificaron en siete grupos: múltiples, aislados, síndromes monogénicos, alteraciones cromosómicas, procesos disruptivos, hidrops fetal no inmunitario y embarazo gemelar con malformaciones congénitas.

RESULTADOS

Se valoraron 55 casos de pacientes con muerte fetal y defectos congénitos. En 54 (98.2%) pacientes se detectaron antes del nacimiento alteraciones estructurales y un caso se valoró por anomalías al nacimiento. El sexo fenotípico a la revisión fue de 23 (41.8%) masculinos, 27 (49.1%) femeninos y 5 (9.1%) de sexo indefinido. La edad materna, el número de embarazo y la edad gestacional en que sucedieron las muertes fetales se muestran en la Figura 1.

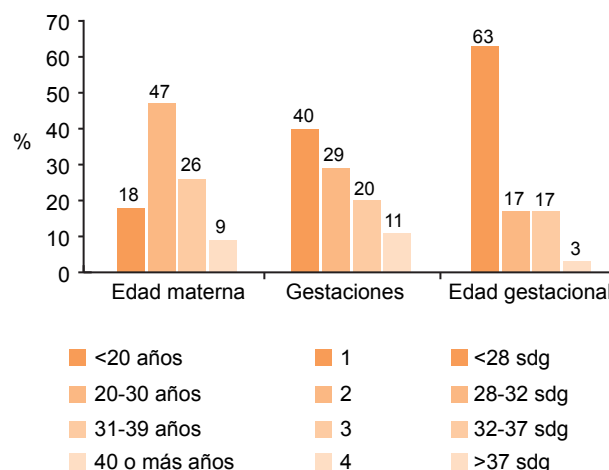


Figura 1. Rango de edad materna, número de embarazo y edad gestacional a la que se presentó la muerte fetal.

En 13 (23.6%) casos las madres tenían alguna enfermedad; seis madres tenían diabetes descontrolada durante el embarazo. Veintidós pacientes (40%) eran primigestas y 33 (60%) tenían uno o más hijos previos. Diecinueve (34.5%) tenían el antecedente de pérdida previa, entre las que 10 (18%) tenían antecedente de aborto, cinco (9%) de óbito y cuatro de (7%) muerte neonatal temprana. Tres de estas últimas tenían antecedente de dos o más pérdidas previas.

De las 55 pacientes, en 43 (78%) se procesó una muestra para estudios citogenéticos, de las que fallaron 15 (35%) (14 de cordón umbilical y uno en piel). En los 28 (65%) estudios citogenéticos se obtuvieron 20 cariotipos con bandas GTG normales y 8 anormales. Se realizaron 41 (74.5%) necropsias con estudio macroscópico de placenta y 10 (18.2%) contaron con estudios de imagen fetal *post-mortem*.

La frecuencia de pacientes en cada grupo se muestra en la Figura 2. Se encontraron defectos múltiples en 17 (31%) casos, de los que en ocho fue posible realizar un estudio citogenético con resultado normal. En nueve pacientes se autorizó una necropsia; y en cinco de ellos, el estudio aportó datos adicionales que ayudaron a integrar el diagnóstico.

En cinco casos los defectos sugerían una alteración cromosómica que no pudo corroborarse por falla del estudio citogenético. Cuatro casos fueron fetos de madres con diabetes descontrolada durante el embarazo y con datos de embriopatía diabética. En tres casos se diagnosticó una

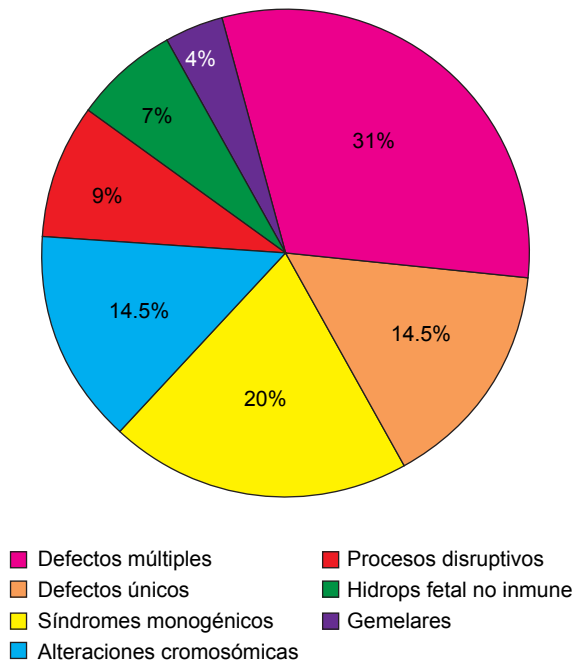


Figura 2. Clasificación por grupos de los defectos congénitos observados.

asociación Vacterl, en uno sirenomelia y en otro secuencia de regresión caudal. En los tres pacientes restantes no fue posible integrar un diagnóstico específico; el primer caso tuvo holoprocencefalia y un defecto de pared abdominal con cariotipo normal; el segundo presentó alteración renal, polihidramnios y restricción del crecimiento sin cariotipo, y el tercer caso padeció ventriculomegalia y cardiopatía, cariotipo normal y no se autorizó el estudio de necropsia.

En la Figura 3 se muestra el grupo de defectos múltiples.

Defectos únicos (defectos aislados)

Se observaron ocho (14.5%) óbitos, cuatro con defectos de pared abdominal: tres con onfalocele y uno con gastrosquisis. En dos de los pacientes con onfalocele el cariotipo fue normal; la madre del paciente con gastrosquisis tenía el antecedente de hijo previo con el mismo diagnóstico. Dos pacientes tenían holoprocencefalia aislada con cariotipo normal; en ambos casos las madres tenían diagnóstico de diabetes descontrolada. Un paciente sufrió atresia esofágica con cariotipo normal complicado con polihidramnios e hidrops, y en otro se diagnosticó holoacranea.

Síndromes monogénicos

Se realizó el diagnóstico clínico de enfermedad monogénica en 11 casos (20%). Dos pacientes tenían antecedente

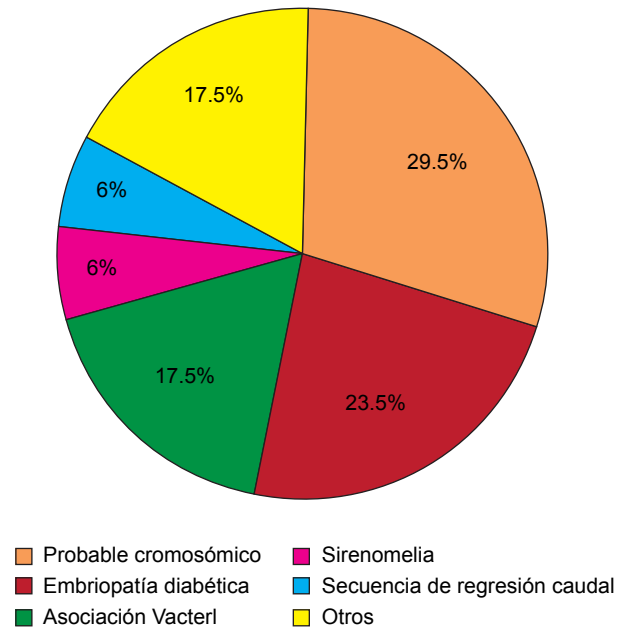


Figura 3. Porcentaje de cada uno de los defectos encontrados en el grupo de defectos múltiples.

de hijo previo con defectos congénitos múltiples, sin diagnóstico específico. El diagnóstico se realizó clínicamente mediante un estudio de necropsia y un estudio radiológico. En cuatro casos no se realizó cariotipo; en siete el cariotipo fue normal. En el Cuadro 1 se muestran los diagnósticos realizados.

Alteraciones cromosómicas

Ocho (14.5%) óbitos tuvieron cariotipo anormal realizado en líquido amniótico, líquido de higroma quístico o de orina fetal, cordón umbilical, piel o hígado fetal. Tres casos con diagnóstico prenatal de higroma cervical e hi-

Cuadro 1. Enfermedades monogénicas

Enfermedad monogénica	Número
Síndrome de Roberts	3
Anemia de Fanconi	1
Síndrome de Townes Brocks	1
Pterigium múltiple	1
Disostosis disegmentaria	1
Richieri Costa	1
Síndrome de Fraser	1
Síndrome de Fryns	1
Síndrome de Walker Warburg	1

drops tuvieron monosomía X. Dos pacientes presentaron trisomía 21; el primer caso se manifestó con hidrops fetal y el cariotipo mostró una trisomía regular (47,XY,+21); el segundo caso se encontró con translucencia nucal aumentada, onda A reversa y *notch* bilateral con trisomía 21 en mosaico (47,XY,+21[25]/46,XY[5]). En tres pacientes se diagnosticó trisomía 18; en dos de ellos se realizó el diagnóstico clínico prenatal y el tercero tuvo hidrops.

Procesos disruptivos

En los cinco casos (9%) con procesos disruptivos el diagnóstico fue prenatal por defectos grandes en la pared abdominal. A todos se les realizó necropsia; en tres se detectó cordón corto y en dos bandas amnióticas.

Hidrops fetal no inmunitario

Hubo hidrops fetal sin causa identificable en cuatro (7%) casos; no se obtuvo resultado de cariotipo en ninguno. Se realizaron tres necropsias; en dos se reportaron defectos que sugerían una alteración cromosómica.

Embarazos gemelares

Se observaron dos casos de embarazo gemelar doble que se consideraron feto por cada embarazo. El primero fue un embarazo gemelar onfalópago, monocorial, monoamniótico, la necropsia reportó que los óbitos compartían: pulmones, corazón, hígado y bazo. El segundo fue un gemelar monocorial monoamniótico en el que ambos presentaron craneorraquisquisis.

DISCUSIÓN

La frecuencia de óbitos en nuestro país es, aproximadamente, de 11 muertes fetales por cada mil nacimientos. Este cálculo de frecuencia se basa en los óbitos con certificado de defunción.⁸ En los países en vías de industrialización las muertes fetales intraparto suponen de 24 a 37% de los casos. En la bibliografía se reporta que 50% de las muertes permanecen sin causa identificable; este porcentaje disminuye cuando se realiza un estudio integral con necropsia y cariotipo.^{3,4,5}

En nuestro estudio encontramos como factores de riesgo, la edad materna mayor de 38 años, que se encontró en los tres pacientes con trisomía 18. Sin embargo, la edad materna más frecuente estuvo entre 20 y 30 años; esto puede deberse a la variabilidad de los defectos reportados.

La edad materna avanzada se asocia con mayor riesgo de defectos congénitos y de muerte fetal, aun cuando se controlen otros factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la obesidad. En 34.5% de los casos se tuvo el antecedente de aborto, óbito o muerte neonatal previa. El riesgo de recurrencia de óbito aumenta de 2 a 10 veces y un antecedente de óbito confiere mayor riesgo para óbito temprano subsecuente (20 a 28 semanas de gestación) que para óbito tardío (≥ 29 sdg); y para muerte fetal intraparto más que para muerte anteparto.

La mayoría de las mujeres de nuestro estudio eran primigestas (40%), mientras que el menor porcentaje (11%) tenían más de tres embarazos previos. La multiparidad y la nuliparidad son factores de riesgo conocidos de muerte fetal. En 63.5% de los casos la muerte fetal sucedió antes de las 28 semanas de gestación, dato que apoya que los defectos congénitos son una causa de óbito temprano.

Cuando ocurre un óbito en mujeres sanas y se les practican estudios antenatales la recurrencia de óbito es de 1 en 300. Se recomienda que estas mujeres tengan una adecuada evaluación de marcadores agudos y crónicos de bienestar fetal y un perfil biofísico de 32 a 36 semanas antes de la gestación.^{2,3,4}

Las enfermedades maternas se registraron en 23.6% de nuestras pacientes; la diabetes fue la enfermedad más frecuente seguida de las enfermedades hipertensivas. En seis pacientes el descontrol metabólico se consideró un factor de riesgo de muerte fetal. Se ha demostrado un riesgo de 2 a 5 veces mayor de muerte fetal en embarazadas con diabetes pregestacional sin control adecuado. La frecuencia de defectos congénitos tiene una relación directa con el valor de hemoglobina glucosilada.¹

Las causas de óbito son generalmente difíciles de identificar porque más de un factor puede estar involucrado. Existen, hasta la fecha, 32 sistemas de clasificaciones para el estudio de óbito; ninguno es universalmente aceptado. Sin embargo, su aplicación ha permitido disminuir las causas idiopáticas de muerte fetal. Los defectos congénitos ocupan el primer lugar de causas de muerte perinatal en nuestro medio; la bibliografía reporta que de 25 a 35% de óbitos presentan defectos congénitos.^{4,6,8} En este estudio, 98.2% de los casos valorados fueron referidos por alteraciones estructurales en el ultrasonido prenatal. Esto destaca la importancia de realizar un adecuado ultrasonido prenatal que permita el diagnóstico temprano de patología fetal.

No se obtuvo resultado en 15 (35%) casos de los 43 (78%) estudios de cariotipo. Este porcentaje es similar a los más bajos reportados en la bibliografía.⁷ Todos los estudios realizados en líquido amniótico tuvieron un resultado. La ACOG recomienda que para aumentar la tasa de resultados de cariotipo en muerte fetal se realice la amniocentesis antes del nacimiento. Ante una muerte fetal, se debe explicar a los padres la importancia de realizar este estudio para establecer la causa de óbito.⁵

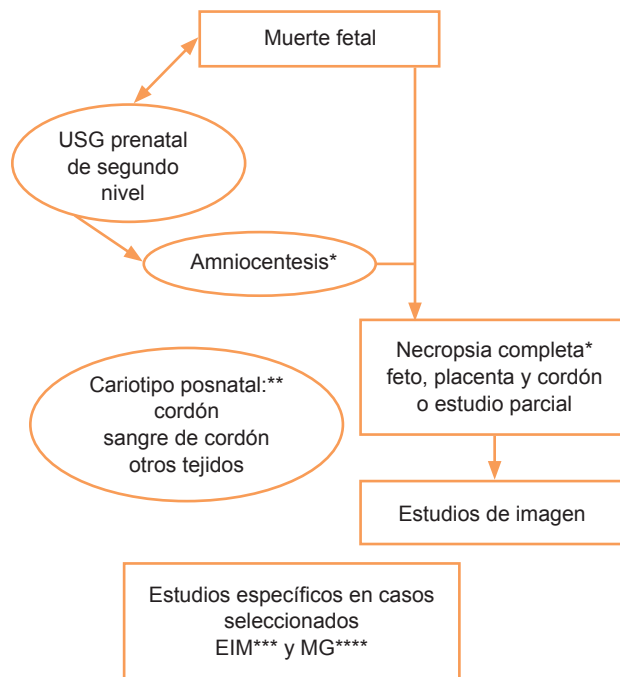
La evaluación *postmortem* es de gran importancia porque ayuda a los padres a comprender las razones de muerte del feto, a lograr un diagnóstico preciso en caso de muertes que no tendrían causa explicable y a establecer riesgos de recurrencia en futuros embarazos. El estudio detallado de la placenta y el cordón umbilical, parte regular de la autopsia fetal, puede revelar causas previamente no identificadas.^{9,10}

El grupo de defectos múltiples ocupó el mayor porcentaje (30.9%) de defectos congénitos observados. De los 17 pacientes, en ocho casos no se llegó a un diagnóstico específico por falta de resultados de cariotipo o necropsia. Cuatro pacientes tuvieron embriopatía diabética, lo que resalta la importancia de un adecuado control metabólico previo al embarazo. El diagnóstico de enfermedades monogénicas se realizó con los resultados clínicos pre y posnatales, el estudio de necropsia y los estudios radiológicos. En estos casos, el asesoramiento genético es de gran importancia para establecer los riesgos de recurrencia.

En otra categoría, 14.5% de los pacientes con translucencia nuchal aumentada e higroma quístico penatal o hidrops fetal mostró cariotipo anormal. En tanto que 9% correspondió a procesos disruptivos; la realización de ultrasonido en el primer trimestre permite el diagnóstico temprano de estos defectos. Se presentó hidrops fetal sin causa identificable en cuatro (7%) casos; esto puede deberse a muchas causas. En aproximadamente 18% de los casos en los que se realiza un acercamiento adecuado no se llega a su origen, por lo que se han establecido algoritmos de estudio para el diagnóstico preciso.

Dos muertes fetales fueron producto de un embarazo gemelar. El promedio de muerte fetal en embarazos múltiples se ha reportado de 1.8% en dobles, 2.4% en triples, 3.7% en cuádruples y 5.6% en quintuples.²

La evaluación integral de todos los óbitos debe ser una rutina porque permite llegar a un diagnóstico y asesoramiento preciso.^{9,10} Para esto, deben obtenerse todos los antecedentes pertinentes en cada caso y estudiar cada



*Estudios que requieren de un consentimiento informado

**Si no se realiza prenatalmente

*** EIM: Errores innatos del metabolismo; por ejemplo: en hidrops fetal no inmune sin causa

****MG: Enfermedades monogénicas

Figura 4. Algoritmo de estudio propuesto para pacientes con muerte fetal.

una de las variables. En México se tienen las herramientas diagnósticas necesarias para disminuir el porcentaje de causas inexplicables de muerte fetal; por ello debe alentarse a los médicos a realizar cada valoración de manera individual y detallada. En la Figura 4 se incluye una propuesta de algoritmo de estudio para pacientes con diagnóstico de muerte fetal.

REFERENCIAS

1. Salihu HM. Epidemiology of stillbirth and fetal central nervous system injury. *Semin Perinatol* 2008;32:232-238.
2. Silver RM, Varner MW, Reddy UM, Goldenberg R, Pinar H, Conway D et al. Workup-of stillbirth: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):433-444.
3. Reddy UM, Goldenberg R, Silver RM, Smith GCS, Pauli RM et al. Stillbirth Classification-Developing an International Consensus for research. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):901-914

4. Pauli RM. Stillbirth Fetal Disorders. Clin Obstet Gynecol 2010;53(3):646-655.
5. ACOG Practice Bulletin No 102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Stillbirth. Obstet Gynecol 2009;113 (3):748-761.
6. Wapner RJ. Genetics of Stillbirth. Clin Obstet Gynecol 2010;53(3):628-634.
7. Gutiérrez ME, Hernández RJ, Luna SA, Flores R, Alcalá LG, Martínez V. Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002 a 2006). Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):243-248.
8. Hernández-Trejo M, Llano-Rivas I, Rivera-Rueda A, Aguinagariós M, Mayén-Molina D. Mortalidad Perinatal por defectos estructurales congénitos. Un estudio de sitio. Perinatol Reprod Hum 2007;21:185-192.
9. Heazell AEP and Martindale EA. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth. J Obstet Gynaecol 2009;29(3):225-228.
10. Putman MA. Perinatal perimortem and postmortem examination. Obligations and considerations for perinatal, neonatal, and pediatric clinicians. Adv in neonatal care 2007;7(6):281-288.



Evaluación por imagen en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama: comparación de la mamografía y el ultrasonido

Ricardo A López-Narváez,* Margarita L Garza-Montemayor,** Nancy L Garza-García,** Erik E Ojeda-Mendez,** Hugo Rangel-Nava,* Daniel Méndez-Lozano,* Fidel G Morales-Caballero*

RESUMEN

Antecedentes: la detección oportuna del cáncer lobulillar siempre ha implicado un reto imagenológico porque su histología única dificulta la detección clínica y radiológica temprana.

Objetivo: comparar la sensibilidad y especificidad de la mamografía y el ultrasonido en el diagnóstico del carcinoma lobulillar invasor de mama.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado en mujeres con diagnóstico histopatológico de carcinoma lobulillar invasor de mama a quienes se hicieron estudios en el Centro de Imagen Diagnóstica de Mama del Hospital San José Tec de Monterrey entre septiembre de 2006 y agosto de 2009. A todas las pacientes se les hicieron mamografía y ultrasonido. El reporte patológico final se utilizó como patrón de referencia y la sensibilidad y especificidad de la mamografía y del ultrasonido se evaluaron estadísticamente por grupos de cáncer mediante prueba de la χ^2 .

Resultados: de 654 pacientes a quienes se realizó biopsia, 148 (22.62%) resultaron positivas y 506 (77.37%) negativas para cáncer. La edad promedio fue de 48 años (con límites de 18 y 89). La sensibilidad del ultrasonido fue mayor en el grupo de cáncer lobulillar invasor en 14/14 (100%) casos, a diferencia de 87/111 (78%) casos de carcinoma ductal invasor y 9/18 (50%) casos de carcinoma ductal *in situ*. La mamografía mostró mayor sensibilidad en el grupo de carcinoma ductal *in situ* en 17/18 (94%) casos, a diferencia de 9/14 (64%) casos de carcinoma lobulillar invasor y 89/111 (80%) casos de carcinoma ductal invasor.

Conclusiones: el ultrasonido resultó mejor en la detección del carcinoma lobulillar invasor, con sensibilidad incluso de 100% comparada con 64% de la mamografía. La combinación de ambas pruebas diagnósticas mostró una sensibilidad igual a la del ultrasonido, pero en este grupo disminuyó a 30% la especificidad.

Palabras clave: cáncer lobulillar de mama, carcinoma lobulillar invasor, imagen diagnóstica, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Background: Early detection of lobular cancer has for long implied a challenge for diagnostic imaging due to the peculiar histology it presents that makes clinical and radiology detection rather difficult.

Objective: The aim of our study was to compare the sensitivity and specificity of mammography and ultrasound for the diagnosis of invasive breast lobular carcinoma.

Material and Methods: This is a retrospective study of women with histopathological diagnosis of invasive breast lobular carcinoma in the period between September 2006 and August 2009. All patients underwent mammography and ultrasound. The final pathology report was used as reference standard and the sensitivity and specificity of mammography and ultrasound were evaluated statistically using chi-square test (χ^2).

Results: The analysis included 654 patients who underwent biopsy. Among them, 148 (22.62%) were positive and 506 (77.37%) negative for cancer. The average age was 48 years (range 18-89). The sensitivity of ultrasound was higher in the group of invasive lobular cancer (ILC) in 14/14 (100%) cases, in contrast to 87/111 (78%) cases of invasive ductal carcinoma (IDC) and 9/18 (50%) cases of ductal carcinoma *in situ* (DCIS). The mammography showed greater sensitivity in the group of DCIS in 17/18 (94%) cases, unlike 9/14 (64%) cases of ILC and 89/111 (80%) cases of IDC.

Conclusions: Ultrasound improves the detection of ILC with sensitivity up to 100% compared to 64% by mammography. The combination of both diagnostic tests showed sensitivity equal to the ultrasound, but it decreased 30% the specificity in this group.

Key words: Breast lobular cancer, invasive lobular carcinoma, medical imaging, sensitivity, specificity.

RÉSUMÉ

Antécédents: la détection précoce du cancer lobulaire a toujours impliqué un défi parce que leur imagerie histologique seulement difficile à détecter précocement clinique et radiologique.

Objectif: Comparer la sensibilité et la spécificité de la mammographie et l'échographie dans le diagnostic de carcinome lobulaire invasif.

Méthodes: Etude rétrospective chez les femmes ayant le diagnostic histopathologique de carcinome lobulaire invasif du sein qui ont été étudiés à l'imagerie diagnostique du sein Centre Hôpital San Jose Tec de Monterrey de de Septembre 2006 à Août 2009. Tous les patients ont été invités mammographie et l'échographie. Le rapport final pathologique a été utilisé comme étalon de référence et la sensibilité et la spécificité de la mammographie et l'échographie ont été évalués statistiquement par des groupes du cancer utilisant χ^2 test.

Résultats: Sur 654 patients ayant subi une biopsie, 148 (22,62%) étaient positifs et 506 (77,37%) négative pour le cancer. L'âge moyen était de 48 ans (avec des limites de 18 et 89). La sensibilité de l'échographie était plus élevée dans le cancer lobulaire infiltrant 14/14 (100%) des cas, par opposition à 87/111 (78%) des cas de carcinome canalaire invasif et 9/18 (50%) des cas de carcinome canalaire in situ. Mammographie a montré une plus grande sensibilité dans le groupe d'un carcinome canalaire in situ dans 17/18 (94%) des cas, contrairement à 9/14 (64%) des cas de carcinome lobulaire invasif et 89/111 (80%) des cas de carcinome canalaire envahisseur.

Conclusions: Dans cette étude était de mieux échographie dans la détection du carcinome lobulaire invasif avec une sensibilité de 100% même 64% par rapport à la mammographie. La combinaison des deux tests de diagnostic ont montré une sensibilité égale à celle de l'échographie, mais dans ce groupe a diminué à la spécificité de 30%.

Mots-clés: cancer du sein lobulaire, carcinome lobulaire invasif, l'imagerie diagnostique, la sensibilité, la spécificité.

RESUMO

Antecedentes: detecção precoce do câncer lobular sempre envolveu um desafio porque a sua imagem histologia só difícil de detectar precocemente clínica e radiológica.

Objetivo: Comparar a sensibilidade e especificidade da mamografia e ultra-som no diagnóstico de carcinoma de mama lobular invasivo.

Métodos: Estudo retrospectivo em mulheres com diagnóstico histopatológico de carcinoma lobular de mama invasivo que foram estudados no Centro de Diagnóstico por Imagem da mama Hospital San Jose Tec de Monterrey de setembro de 2006 a agosto de 2009. Todos os pacientes foram convidados a mamografia e ultra-som. O relatório patológico final foi utilizado como padrão de referência e da sensibilidade e especificidade da mamografia e ultra-sons foram avaliadas estatisticamente por grupos cancro usando χ^2 teste.

Resultados: Dos 654 pacientes que foram submetidos a biópsia, 148 (22,62%) foram positivos e 506 (77,37%) negativos para câncer. A idade média foi 48 anos (com limites de 18 e 89). A sensibilidade do ultra-som foi maior no cancro invasivo lobular 14/14 (100%) dos casos, em oposição a 87/111 (78%) casos de carcinoma ductal infiltrante e 9/18 (50%) casos de carcinoma ductal in situ. A mamografia mostrou maior sensibilidade no grupo de carcinoma ductal in situ em 17/18 (94%) casos, ao contrário do 9/14 (64%) casos de carcinoma lobular invasivo e 89/111 (80%) casos de carcinoma ductal invasor.

Conclusões: Neste estudo ultra-som era melhor na detecção de carcinoma lobular invasivo, com uma sensibilidade de 100% até 64% em comparação com a mamografia. A combinação de ambos os testes de diagnóstico apresentou uma sensibilidade igual ao do ultra-som, mas neste grupo diminuiu para a especificidade de 30%.

Palavras-chave: câncer de mama lobular, carcinoma lobular invasivo, diagnóstico por imagem, sensibilidade, especificidade.

En el año 2006 murieron 4,451 mujeres mexicanas a causa del cáncer de mama (una mujer cada dos horas). Entre 1992 y 2006 se incrementó 2.5 veces la mortalidad por cáncer de mama, de tal forma que a

partir de 2005 la tasa de mortalidad por cáncer de mama es superior a la de cáncer cérvico uterino.¹ El carcinoma ductal invasor y el ductal *in situ* conforman incluso 85% de los cánceres de mama y el restante 15% pertenece a otros tipos especiales de neoplasias malignas. En este último grupo de cánceres mamarios se encuentra el carcinoma lobulillar invasor, subtipos bien diferenciados de carcinoma ductal invasivo, cáncer de origen estromal y neoplasias metastásicas.² Sin embargo, los datos epidemiológicos demuestran que la incidencia de los tumores lobulares de mama se ha incrementado en las últimas décadas, principalmente en mujeres postmenopáusicas.³ Algunas estadísticas demuestran que la proporción de tumores mamarios con componente lobular se incrementó de 9.5% en 1987 a 15.6% en 1999.^{3,4} La prevalencia reportada para el carcinoma lobulillar invasor es variable, pero los estudios más recientes indican que esta neoplasia representa 10-15% de todos los carcinomas invasores, siendo el segundo cáncer más común de mama.^{2,3,5} La historia natural del

* Departamento de Ginecología y Obstetricia.

** Centro de Imagen Diagnóstica de Mama.
Hospital San José Tec de Monterrey, Monterrey, México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Alberto López Narváez. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey. Av. I. Morones Prieto 3000 Poniente, colonia Doctores, Monterrey 64710 NL. Correo electrónico: lopez_md@hotmail.com
Recibido: 3 de noviembre, 2011. Aceptado: 15 de marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Narváez RA, Garza-Montemayor ML, Garza-García NL, Ojeda-Mendez EE, Rangel-Nava H, Méndez-Lozano D, Morales-Caballero FG. Evaluación por imagen en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama: comparación de la mamografía y el ultrasonido. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):320-326.

www.nietoeditores.com.mx

carcinoma lobulillar *in situ* es difícil de definir porque sus síntomas clínicos o mamográficos son escasos. La mayor parte de las veces se trata de hallazgos histopatológicos de una biopsia de mama solicitada por alguna otra causa. La detección preoperatoria del carcinoma lobulillar *in situ* no es posible por la ausencia de signos mamográficos.⁶

La detección del carcinoma lobulillar invasor en una mamografía de escrutinio es un hallazgo excepcional porque este carcinoma se disemina a través del parénquima mamario mediante infiltración difusa de una cadena simple de células malignas en unión linear alrededor de los ductos no neoplásicos. Esta infiltración origina una pequeña interrupción en las estructuras anatómicas subyacentes y genera una reacción del tejido conectivo cercano (Figura 1).

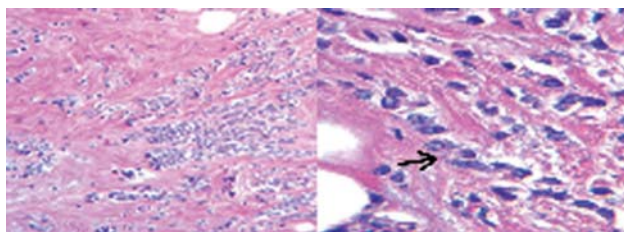


Figura 1. Variedad histológica: adenocarcinoma lobulillar invasor. Se observa el patrón histológico característico con células pequeñas y uniformes con núcleo redondo y citoplasma escaso alineadas en un patrón clásico de fila única (flecha).

En este tipo de afección, la masa es menos común que lo encontrado en otras neoplasias. El carcinoma lobulillar invasor suele aparecer de manera isodensa al tejido fibroglandular normal.⁷ El reporte de microcalcificaciones asociadas con el carcinoma lobulillar invasor indica que no son comunes. Cuando más, se reporta en 24% de los casos^{5,7} en comparación con 30 a 40% de los casos de carcinoma ductal invasor.⁸ Esta es la razón por la que su patrón de crecimiento, no es aparente en la mamografía, circunstancia que clínicamente también dificulta su identificación.⁹ Los límites de falsos negativos por mamografía, para el diagnóstico de carcinoma lobulillar invasor, se reportan entre 8 y 24%.³

Está reportado que el ultrasonido es un estudio muy útil junto con la mamografía porque ofrece límites de sensibilidad de 68 y 98%. El ultrasonido es superior a la mamografía en la identificación de multicentricidad y multifocalidad, además de que refleja más certeramente el tamaño de un tumor que lo logrado por la clínica o mamografía.⁵

Algunos autores han encontrado que el ultrasonido mejora significativamente la detección del carcinoma lobulillar invasor en pacientes con nódulos palpables sin lograr identificar tumores en la mamografía.^{3,5} Los hallazgos ultrasonográficos más comunes en el carcinoma lobulillar invasor son: tumor irregular o angular con ecos internos hipoeoicos y heterogéneos, delimitación de la lesión o márgenes espiculados y sombra acústica posterior. Estos hallazgos son vistos en 54 a 61% de los casos.⁵ Hace poco se publicó una serie de 81 casos en los que las lesiones se subestimaron o fueron invisibles a la mamografía, pero en las que el ultrasonido alcanzó una sensibilidad de 87.7%.¹⁰ La mamografía tiene limitación en el diagnóstico del carcinoma lobulillar invasor debido a que su distribución semeja un parénquima mamario normal. Por esto, el estudio del cáncer de mama necesita técnicas de imagen adicionales para mejorar la detección del cáncer lobulillar invasor.¹¹

El propósito de este estudio es comparar la sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos de la mamografía y el ultrasonido en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en mujeres con diagnóstico histopatológico de carcinoma lobulillar invasor de mama atendidas en el Centro de Imagen Diagnóstica de Mama del Hospital San José Tec de Monterrey entre septiembre de 2006 y agosto de 2009. Todos los resultados y la información se obtuvieron de los expedientes médicos.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con reporte definitivo de patología y estudios de mamografía y ultrasonido mamario. Quedaron dentro del estudio 654 pacientes. El médico radiólogo que interpretó las imágenes está certificado como especialista en mama por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen. El intérprete del estudio desconocía el resultado definitivo de patología y el contexto clínico de la paciente al momento de la evaluación. Se catalogó a la mamografía y al ultrasonido de manera independiente como estudio sospechoso de malignidad o no sospechoso de ésta. Por estudio de imagen se evaluaron diferentes variables independientes y se clasificó al estudio de mamografía como sospechoso para malignidad si coexistía una o varias de las siguientes variables: masa de alta densidad, irregular o con márgenes angulares o

espiculados; microcalcificaciones (cilíndricas, ramificadas o ambas, pleomórficas o en piedra fragmentada, en polvo fino o puntiformes); zona de distorsión focal; zona de asimetría focal asociada con alguno de los parámetros anteriores, y disminución del volumen mamario considerado como la diferencia en la distancia de la línea posterior del pezón (del pezón al pectoral mayor) mayor o igual a 1 cm. Y se consideró al estudio de ultrasonido sospechoso de malignidad si había una o varias de las siguientes variables: masa hipoecoica, espiculada o de márgenes angulares; zona de distorsión focal; tejido hipoecoico confluyente e irregular; aumento de la vascularidad con uso de Doppler color; halo ecogénico periférico a la lesión, y ganglios anormales con engrosamiento cortical mayor de 2 mm, adelgazamiento o desplazamiento del hilio, o ambas. Se consideró como no sospechoso de malignidad al estudio de imagen que no tuvo alguno de los hallazgos descritos.

La mamografía se realizó con un sistema digital de campo completo (*The Selenia*® basado en LORA® M-IV T) y el ultrasonido con una unidad Philips® con transductor de alta frecuencia de 17 MHz (*iU22 Phillips Medical System Sonographic Units*, Bothell, WA, USA) de acuerdo con la normatividad del Colegio Americano de Radiología en su guía práctica para la realización de la mamografía de escrutinio y diagnóstica, y para del examen mamario por ultrasonido.^{12,13} Todas las imágenes se obtuvieron como parte de la evaluación clínica de las pacientes.

Como patrón de referencia se utilizó el reporte histopatológico definitivo. Se calculó la prevalencia del cáncer mamario en la población estudiada. La información se analizó para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con intervalos de confianza de 95% para ambos estudios de imagen. Este análisis se realizó con la prueba de la χ^2 .

Para el análisis de las variables independientes se utilizó regresión logística. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.17. La información calculada se agrupó y se representa en cuadros.

RESULTADOS

Se incluyeron 654 pacientes (seis pacientes elegibles se excluyeron porque no se contó con el reporte de patología). La edad promedio fue de 48 años (límites de edad 18 y 89). La edad promedio por grupo histológico se muestra en el Cuadro 1. La prevalencia de cáncer fue de 22.62%. Del

total de biopsias, 148 resultaron positivas para cáncer y 506 fueron negativas. Se efectuaron 484 (74.0%) biopsias percutáneas y 170 (25.9%) quirúrgicas. Los resultados totales de las biopsias se muestran en el Cuadro 2. De las pacientes con cáncer, 14 (9.45%) se reportaron como carcinoma lobulillar invasor, 111 (75%) como carcinoma ductal invasor, 18 (12.1%) como carcinoma ductal *in situ* y 5 (3.37%) como otros subtipos (dos reportados como carcinoma metaplásico, 1 como carcinoma tubular, 1 como carcinoma mixto y 1 como carcinoma lobulillar *in situ*).

La mamografía mostró una sensibilidad de 80% (119/148) en la detección del cáncer en comparación con el ultrasonido de 78% (115/148). El diagnóstico de cáncer con ambos estudios de imagen mostró una sensibilidad mayor (98%) (145/148) con un valor predictivo negativo de 98% (IC 95%, 96-100). La evaluación general por estudio de imagen se muestra en el Cuadro 3.

Con respecto al tipo histológico, el ultrasonido mostró significativamente mayor sensibilidad en la detección del carcinoma lobulillar invasor; logró detectar 100% (14/14) de las lesiones malignas, mientras que la mamografía consiguió una sensibilidad de 64% (9/14). No se reportó diferencia significativa en la sensibilidad de la mamografía (80%) (89/111) y la sensibilidad del ultrasonido

Cuadro 1. Edad por grupo

<i>n</i> = 654	Edad promedio	Límites de edad
General	48	18-89
Cáncer lobulillar invasor (n=14)	49	37-70
Cáncer ductal invasor (n=111)	54	28-89
Cáncer ductal <i>in situ</i> (n=18)	57	30-80
Otros (n=5)	57	55-62

Cuadro 2. Procedimientos

	<i>n</i> = 654	Total	(%)
Biopsias		654	
Biopsias positivas		148	22.62
Biopsias negativas		506	77.37
Biopsias percutáneas		484	74.00
Positivas		111	22.93
Negativas		373	77.06
Biopsias quirúrgicas		170	25.99
Positivas		37	21.76
Negativas		133	78.23

Cuadro 3. Diagnóstico de cáncer mamario en 145 pacientes

	<i>Mamografía</i>	<i>Ultrasonido</i>	<i>Mamografía y ultrasonido</i>
Sensibilidad	119/148 (80) IC, 74-87	115/148 (78) IC, 71-84	145/148 (98) IC, 96-100
Especificidad	343/506 (68) IC, 64-72	234/506 (46) IC, 42-51	154/506 (30) IC, 26-34
VPP	119/282 (42) IC 36-48	115/387 (30) IC, 25-34	145/497 (29) IC, 25-33
VPN	343/372 (92) IC, 89-95	234/267 (88) IC, 84-92	154/157 (98) IC, 96-100

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IC: intervalo confianza de 95%. **Nota:** el número en paréntesis indica porcentaje.

(78%) (87/111) en la detección del carcinoma ductal invasor, improvisando mejor resultado con la utilización de ambas herramientas diagnósticas (98%) (109/111). La mamografía mostró una alta sensibilidad en la detección del carcinoma ductal *in situ* (94%) (17/18) en comparación con el ultrasonido que sólo logró identificar la mitad de los casos (50%) (9/18). La detección del carcinoma ductal *in situ* se mejora significativamente al combinar ambas pruebas diagnósticas. Los resultados por tipo histopatológico, están en el Cuadro 4.

De las variables independientes estudiadas en la modalidad de mamografía para la detección del carcinoma lobulillar invasor, no hubo reportes con tumor ni disminución del volumen, sólo se identificó la distorsión de la arquitectura en nueve casos (64%), zona de asimetría focal en cinco casos (35%) y calcificaciones en cinco casos (35%); todas obtuvieron un valor estadístico significativo ($p < 0.0001$). El ultrasonido logró detectar con mayor frecuencia tejido hipoecoico, en 11 casos (78%) seguido

por una zona de distorsión de la arquitectura en 10 casos (71%); en siete casos (50%) se encontró una masa y aumento de la vascularidad con Doppler color en siete casos (50%). Estas variables alcanzaron un valor estadístico significativo ($p < 0.0001$) (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

El carcinoma lobulillar invasor de mama representa 10-15% de todos los cánceres diagnosticados y es la segunda causa más común de patología mamaria maligna.^{2,3,5} La detección oportuna de este cáncer ha presentado históricamente retos a la imagenología debido a su histología única que dificulta la detección clínica y radiológica tempranas.¹⁰

La detección oportuna del cáncer es el principal objetivo en el estudio de la mama por imagen. La mamografía ha demostrado ser efectiva como prueba estándar en el escrutinio para la detección temprana del cáncer mamario en general. Sin embargo, la mamografía no es diagnóstica

Cuadro 4. Detección del cáncer mamario por tipo histopatológico

<i>Diagnóstico y modalidad</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Valor predictivo positivo</i>	<i>Valor predictivo negativo</i>
Cáncer lobulillar invasor				
Mamografía	9/14 (64) IC, 39-89	343/506 (68) IC, 64-72	9/172 (5) IC, 2-9	343/348 (99) IC, 97-100
Ultrasonido	14/14 (100)	234/506 (46) IC, 42-51	14/286 (5) IC, 2-7	234/234 (100)
Mamografía y ultrasonido	14/14 (100)	154/506 (30) IC, 26-34	14/365 (4) IC, 2-6	154/154 (100)
Cáncer ductal invasor				
Mamografía	89/111 (80) IC, 73-88	343/506 (68) IC, 64-72	89/252 (35) IC, 29-41	343/365 (94) IC, 92-96
Ultrasonido	87/111 (78) IC, 70-86	234/506 (46) IC, 42-51	87/358 (24) IC, 20-29	234/258 (91) IC, 87-94
Mamografía y ultrasonido	109/111 (98) IC, 96-100	154/506 (30) IC, 26-34	109/461 (24) IC, 20-28	154/156 (99) IC, 97-100
Cáncer ductal <i>in situ</i>				
Mamografía	17/18 (94) IC, 84-100	343/506 (68) IC, 64-72	17/180 (9) IC, 5-14	343/344 (100)
Ultrasonido	9/18 (50) IC, 27-73	234/506 (46) IC, 42-51	9/281 (3) IC, 1-5	234/243 (96) IC, 94-99
Mamografía y ultrasonido	18/18 (100)	154/506 (30) IC, 26-34	18/370 (5) IC, 3-7	154/154 (100)

IC: intervalo confianza de 95%. **Nota:** el número en paréntesis indica porcentaje.

Cuadro 5. Parámetros evaluados por modalidad diagnóstica y por tipo histopatológico de cáncer

<i>Modalidad</i>	<i>Lobular invasor (n=14)</i>	<i>Tipo histopatológico ductal invasor (n=111)</i>	<i>Ductal in situ (n=18)</i>
Mamografía			
Masa	0	52 (46) p<0.0001	3 (16) p0.0042
Distorsión de la arquitectura	9 (64) p<0.0001	44 (39) p<0.0001	5 (27) p<0.0001
Asimetría focal	5 (35) p<0.0001	19 (17) p<0.0001	2 (11) p<0.0001
Calcificaciones	5 (35) p<0.0001	64 (57) p<0.0001	17 (94) p<0.0001
Disminución del volumen	0	1 (0.9) p0.9923	0
Ultrasonido			
Masa	7 (50) p<0.0001	87 (78) p<0.0001	4 (22) p<0.0001
Distorsión de la arquitectura	10 (71) p<0.0001	16 (14) p<0.0001	3 (16) p<0.0001
Tejido hipoeoico	11 (78) p<0.0001	51 (45) p<0.0001	6 (33) p<0.0001
Halo ecogénico	1 (7) p0.9822	27 (24) p0.9761	0
Aumento de vascularidad	7 (50) p<0.0001	45 (40) p<0.0001	5 (27) p<0.0001
Ganglios linfáticos anormales	1 (7) p0.9649	10 (9) p0.9714	0

Regresión Logística de variables independientes. IC: intervalo confianza de 95%. **Nota:** el número en paréntesis indica porcentaje.

incluso en 35% de los cánceres.¹³ Los límites de resultados falsos negativos por mamografía para diagnóstico de carcinoma lobular invasor se reportan, incluso, en 24%.³ Estudios recientes insisten en recurrir a otras modalidades de imagen junto con la mamografía para detectar y diagnosticar cáncer, incluida la ultrasonografía.¹⁴

La oportunidad de comparar la sensibilidad de las dos modalidades de imagen estudiadas fue la motivación principal para este estudio, mismo que lleva a varias conclusiones en nuestro conocimiento de la exactitud de la mamografía y el ultrasonido en relación con el tipo histológico de cáncer de mama en mujeres.

La edad promedio de las pacientes tuvo una incidencia mayor durante la mitad de la sexta década de la vida (54 años), la detección en la mujer más joven fue 28 años. En el carcinoma lobulillar invasor la incidencia afectó más a pacientes en el fin de la quinta década de su vida (49 años). Ambas proporciones afectan significativamente a mujeres socialmente productivas.

En el año 2007 el Colegio Americano de Radiología publicó la revisión de la guía práctica para el estudio de mama por ultrasonido y estableció el uso de transductor de frecuencia de por lo menos 10 MHz y, preferentemente, mayor. El equipo de ultrasonido utilizado en este estudio (iU22 Philips Medical System Sonographic Units, Bothell, WA, USA) con transductor de alta frecuencia de 17 MHz, aportó significativos resultados en las pacientes evaluadas

pues en algunas ocasiones se lograron detectar lesiones milimétricas.

Krecke y Gisvold, en un estudio retrospectivo de 1993 sobre el carcinoma lobulillar invasor, reportaron que 46% de falsos negativos en mamografía no mostraron ningún hallazgo sospechoso, incluso en retrospectiva.¹⁵ López y Bassett, en el año 2009, publicaron que en el carcinoma lobulillar invasor la mamografía se reporta como normal o benigna en mayor proporción que en otros tipos histopatológicos de cáncer, desde 8 hasta 16%.⁵ Paramugal, en 1995, publicó que para este tipo de cáncer el ultrasonido alcanza, individualmente, una sensibilidad de 68 a 87.7%, con una sensibilidad para las lesiones menores de 1 cm de 25 a 85.7%.¹⁶ En nuestro estudio, el ultrasonido mostró mayor sensibilidad en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama (100%) en comparación con 64% logrado por la mamografía. En cinco ocasiones en que la mamografía no logró detectar este cáncer, el ultrasonido sí lo consiguió en todos los casos.

Además, la mamografía mostró una sensibilidad de 94% en la detección del carcinoma ductal *in situ*; en este tipo histológico nueve casos (50%) no se detectaron por ultrasonido. Sin embargo, la sensibilidad en la detección del carcinoma ductal *in situ* combinando las dos modalidades de imagen logró alcanzar el 100% de sensibilidad con un valor predictivo negativo de 100%. El análisis estadístico en el estudio del carcinoma ductal invasor no

arrojó diferencias significativas. En el análisis de las variables independientes se ha establecido que la distorsión de la arquitectura es la segunda manifestación más común en la mamografía (10-34%),⁵ difiriendo de nuestro estudio en donde fue el hallazgo más frecuente (9/14, 64%). Asimismo, por ultrasonido el hallazgo más reportado fue tejido hipoecoico (11/14, 78%) seguido por distorsión de la arquitectura (10/14, 71%), ambas estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Este estudio, aunque limitado en el número de pacientes con carcinoma lobulillar invasor de mama, muestra una prevalencia de 9.45%, muy semejante al mencionado en la bibliografía mundial. Es necesario contar con mayor número de casos y de tiempo de estudio para llegar a conclusiones más precisas. Las diferencias en la sensibilidad pueden atribuirse a la experiencia y habilidad en la interpretación radiológica; sin embargo, los resultados obtenidos se asemejan a los reportes universales dando mayor soporte estadístico al uso del ultrasonido en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama.

En conclusión, nuestro estudio muestra que el ultrasonido con transductor de alta frecuencia tiene mayor sensibilidad (100%) en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama en comparación con la mamografía como estudio independiente (64%). El ultrasonido debe considerarse una herramienta complementaria útil en la evaluación por imagen de pacientes con lesiones mamarias indeterminadas.

REFERENCIAS

- Lozano R, Knaul FM, Gómez-Dantés H, Arreola-Ornelas H, Méndez O. Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006. Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. Competitividad y salud, Fundación Mexicana para la Salud, 2008.
- Harvey JA. Unusual Breast Cancers: Useful Clues to Expanding the Differential Diagnosis. *Radiology* 2007;242(3):683-894.
- Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14:549-567.
- Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe Re. Trend in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003;289:1421-1424.
- López JK, Bassett LW. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. *RadioGraphics* 2009; 29:165-176.
- Stein LF, et al. Lobular Carcinoma in situ of the Breast Presenting as a Mass. *ARJ* 2005; 184:1799-1801.
- Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, O'Shaughnessy KF, Castellino RA. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Mammographic Characteristics and Computer-aided Detection. *Radiology* 2002;225:182-189.
- Heywang-Köbrunner S, Dershaw D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Second Edition. 2001 Georg Thieme Verlag.
- Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR* 1993;161:957-960.
- Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, Stern LH. Invasive Lobular Carcinoma: Detection with Mammography, Sonography, MRI, and Breast Specific Gamma Imaging. *AJR* 2009;192:379-383.
- Practice Guideline for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. American College Radiology 2008 (Res.24).
- Practice Guideline for the Performance of a Breast Ultrasound Examination. American College Radiology 2007 (Res. 34).
- Harvey JA, Fajardo LL, Innis CA. Preview mammograms on patients with impalpable breast carcinomas: retrospective vs blind interpretation. *Am J Roentgenol* 1993;161:1167-1172.
- Majid AS, Shaw de Paredes E, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed Breast Carcinoma: Pitfalls and Pearls. *RadioGraphics* 2003;23:881-895.
- Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR* 1993;161:957-960.
- Paramugal CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of Sonography in improving diagnosis sensitivity. *Radiology* 1995;195:231-234.



Histerectomía total laparoscópica: resultados en un hospital de tercer nivel de atención

René Cortés Flores,* Ernesto Arnoldo López Vera,* Óscar Ignacio Hortiales Laguna,*
José Luis Ramírez Reyna,* Óscar Armando González Díaz,* Luis Fernando Ramírez Sánchez**

RESUMEN

Antecedentes: la histerectomía total laparoscópica es una alternativa de aplicación creciente en el tratamiento quirúrgico de las afecciones uterinas.

Objetivo: describir los resultados obtenidos en las pacientes a quienes se realizó histerectomía total laparoscópica como tratamiento de la patología uterina benigna.

Material y método: estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo efectuado en 151 pacientes a quienes se realizó histerectomía total laparoscópica entre octubre de 2008 y julio de 2011.

Resultados: la edad promedio de la población fue de 42.5 años (30 y 56 años); el índice de masa corporal promedio, 25.8 kg/m² (18-37 kg/m²). La indicación quirúrgica más frecuente fue miomatosis uterina en 121 casos (80.1%). El tiempo quirúrgico promedio fue de 140.3 minutos (70-275 minutos), sangrado total promedio de 131 mL (50-400 mL) y 3 casos (1.98%) de lesión vesical advertida. La evolución posquirúrgica inmediata transcurrió en 1.4 días (1-7 días) de hospitalización. Las complicaciones posquirúrgicas tardías fueron: formación de fístulas en las vías urinarias en siete casos (4.63%); en un caso (0.66%) se infectó la cúpula vaginal. El peso promedio de las piezas quirúrgicas fue de 210 g (50-650 g).

Conclusiones: la histerectomía total por laparoscopia es una adecuada opción terapéutica. Consideramos que una selección cuidadosa de la paciente es fundamental para obtener los mejores resultados.

Palabras clave: histerectomía laparoscópica, indicaciones, complicaciones.

ABSTRACT

Background: The laparoscopic total hysterectomy is an increasingly applied alternative in the surgical management of uterine pathology.

Objective: To describe the results obtained in patients that underwent total laparoscopic hysterectomy for the management of benign uterine pathology.

Material and method: We performed a descriptive, longitudinal and retrospective study in which results on 151 patients who underwent total laparoscopic hysterectomy between October 2008 and July 2011 are reported.

Results: The average age of the population was 42.5 years (30-56 years); body mass index averaged 25.8 kg/m² (18-37 kg/m²). The most common surgical indication was uterine fibroids in 121 cases (80.1%). Among the surgical outcomes, the average operative time was 140.3 minutes (70-275 minutes); average total bleeding, 131 mL (50-400 mL); 3 cases (1.98%) of bladder injury were reported. The immediate postoperative evolution was hospitalization of 1.4 days (1-7 days). Late postoperative complications were fistulas of the urinary tract in 7 cases (4.63%), and in 1 case (0.66%) infection of the vaginal vault. The average weight of surgical specimens was 210 g (50-650 g).

Conclusions: Total laparoscopic hysterectomy is an appropriate therapeutic option. We believe that careful selection of patients is critical to providing the best results.

Key words: Laparoscopic hysterectomy, indications, complications.

RÉSUMÉ

Antécédents: hystérectomie totale laparoscopique est une alternative à l'application de plus en plus le traitement chirurgical des affections utérines.

Objectif: décrire les résultats obtenus chez les patients ayant subi une hystérectomie totale laparoscopique pour le traitement de pathologie utérine bénigne.

Matériel et Méthodes: Une étude descriptive, longitudinale et rétrospective sur 151 patients hystérectomie laparoscopique qui en totale a été réalisée entre Octobre 2008 et Juillet 2011.

Résultats: L'âge moyen de la population était de 42,5 ans (30-56 ans), l'indice de masse corporelle moyen, 25,8 kg/m² (18 à 37 kg/m²). L'indication chirurgicale la plus courante était fibromes utérins dans 121 cas (80,1%). Le temps opératoire moyen était de 140,3 minutes (70-275 minutes), moyenne des saignements total de 131 ml (50-400 ml) et 3 cas (1,98%) averti de lésion vésicale. Le cours post-

operatoire immédiate a été passé en 1,4 jours (1-7 jours) d'hospitalisation. Les complications postopératoires tardives étaient la formation de fistules dans les voies urinaires dans sept cas (4,63%), dans un cas (0,66%) étaient infectés par la voûte vaginale. Le poids moyen des spécimens chirurgicaux était de 210 g (50 à 650 g).

Conclusion: hystérectomie totale laparoscopique est une option thérapeutique appropriée. Nous croyons que la sélection rigoureuse des patients est essentielle pour obtenir les meilleurs résultats.

Mots-clés: hystérectomie laparoscopique, les indications, les complications.

RESUMO

Antecedentes: histerectomia total laparoscópica é uma alternativa ao crescente aplicação no tratamento cirúrgico das afecções uterinas. **Objetivo:** Descrever os resultados obtidos em pacientes submetidos a histerectomia total laparoscópica no tratamento da patologia benigna uterina.

Material e Métodos: Estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo em 151 pacientes histerectomia total laparoscópica quines foi realizada entre outubro de 2008 e julho de 2011.

Resultados: A idade média da população foi de 42,5 anos (30-56 anos), o índice de massa corporal médio, 25,8 kg/m² (18-37 kg/m²). A indicação cirúrgica mais comum foi miomas uterinos em 121 casos (80,1%). O tempo cirúrgico médio foi de 140,3 minutos (70-275 minutos), sangramento total médio de 131 mL (50-400 mL) e 3 casos (1,98%) alertaram de lesão de bexiga. O curso de pós-operatório imediato foi gasto em 1,4 dias (1-7 dias) de internação. Entre as complicações pós-operatórias foram a formação de fístulas no trato urinário em sete casos (4,63%), em um caso (0,66%) estavam infectados cúpula vaginal. O peso médio de espécimes cirúrgicos foi 210 g (50-650 g).

Conclusão: histerectomia total laparoscópica é uma opção terapêutica adequada. Acreditamos que a seleção cuidadosa dos pacientes é essencial para obter os melhores resultados.

Palavras-chave: histerectomia laparoscópica, indicações, complicações.

La histerectomía es una de las cirugías más frecuentes en mujeres en edad adulta. Se estima que en Estados Unidos se realizan cada año, aproximadamente, 550,000 procedimientos de este tipo, con una tasa de mortalidad de 0.4%.¹ Los abordajes más frecuentes para la extracción del útero son el abdominal y el vaginal. En 1989 apareció la primera descripción de Reich de la histerectomía laparoscópica;² a partir de entonces el abordaje laparoscópico ha experimentado una aplicación creciente a un grado tal que en algunos centros del mundo es la vía más utilizada.³

En México no existe información que permita determinar el número y la proporción de cada una de las vías de abordaje empleadas en la histerectomía. En nuestro hospital, desde 1990, existía la práctica de la histerectomía vaginal asistida por laparoscopia. Fue a partir de octubre de 2008 que comenzamos a realizar la histerectomía total laparoscópica, lo que permitió aumentar la experiencia de los cirujanos en el procedimiento quirúrgico. En el periodo comprendido entre octubre de 2008 y julio de 2011 se realizaron en nuestro hospital 5,217 histerectomías por patología benigna, de las que 4,143 (79.4%) fueron por vía abdominal, 923 (17.7%) por vía vaginal y 151 (2.9%) por laparoscopia.

El objetivo de este trabajo es describir los resultados obtenidos en las pacientes a quienes se hizo histerectomía total laparoscópica como tratamiento de la patología uterina benigna y analizar comparativamente los estudios publicados en México y en otros países.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo efectuado mediante la recopilación de datos de los expedientes clínicos de las pacientes a quienes se realizó histerectomía total por laparoscopia entre el 1 de octubre de 2008 y el 31 de julio de 2011 en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

* Médico adscrito al servicio de Endoscopia Ginecológica.

** Residente de primer año de Biología de la Reproducción Humana y Endoscopia Ginecológica.
Unidad Médica de Alta Especialidad número 23, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. René Cortés Flores. Hidalgo 2480, Monterrey 64060, NL. Correo electrónico: drcortesgyn@yahoo.com.mx
Recibido: 7 de diciembre 2011. Aceptado: 8 de marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Cortés-Flores R, López-Vera EA, Hortiales-Laguna OI, Ramírez-Reyna JL, González-Díaz OA, Ramírez-Sánchez LF. Histerectomía total laparoscópica: resultados en un hospital de tercer nivel de atención. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):327-331.

Las variables obtenidas de los expedientes clínicos se agruparon de la siguiente manera:

- *Prequirúrgicas*: edad, índice de masa corporal (IMC) e indicación quirúrgica.
- *Transquirúrgicas*: tiempo de la cirugía, cantidad de sangrado, tasa de conversión a cirugía abierta y peso de las piezas quirúrgicas.
- *Posquirúrgicas*: evolución posquirúrgica durante la hospitalización y días de hospitalización.
- *Complicaciones*:
 - a) *Mayores*: hemorragia, lesión advertida durante la cirugía del intestino o uréter y formación de fistulas ureterales o vesicales, readmisión hospitalaria o reintervención quirúrgica por absceso pélvico o sangrado activo.
 - b) *Menores*: fiebre y lesión vesical con reparación transquirúrgica.

RESULTADOS

Se realizaron 151 histerectomías totales por laparoscopia; la edad media de la población fue 42.5 años (con límites de 30 y 56 años); el IMC promedio fue de 25.8 (18-37). La indicación quirúrgica más frecuente fue miomatosis uterina en 121 casos (80.1%) seguida por hemorragia uterina anormal en 25 casos (16.5%), endometriosis en dos casos (1.3%) y otras causas en tres casos (1.9%).

Entre los resultados transquirúrgicos se encuentra un tiempo quirúrgico promedio de 140.3 minutos (70-275 minutos); se cuantificó que el sangrado total fue de 131 mL (50-400 mL); hubo conversión a cirugía abierta en cinco casos (3.3%). La decisión de conversión a cirugía abierta se tomó inmediatamente al realizar la primera visualización endoscópica en cuatro casos por encontrar miomas de grandes elementos que dificultarían llevar a cabo el procedimiento laparoscópico, y en un caso fue durante el procedimiento quirúrgico por dificultades técnicas debido a la falla del instrumental. En tres casos (1.98%) ocurrió una lesión vesical advertida que se reparó inmediatamente durante el procedimiento. No se reportó ningún caso de lesión intestinal. El peso promedio de las piezas quirúrgicas analizadas fue de 210 g (50-650 g).

La evolución posquirúrgica inmediata fue en un tiempo promedio de hospitalización de 1.4 días (1-7 días). La prin-

cipal causa de prolongación del tiempo de hospitalización fue: fiebre en cinco casos (3.3%). Las complicaciones posquirúrgicas tardías fueron: formación de fistula uretero-vaginal en cuatro casos (2.6%), fistula vésico-vaginal en dos casos (1.3%) y fistula vésico-uretero-vaginal en un caso (0.66%). En un caso (0.66%) se infectó la cúpula vaginal que ameritó la hospitalización de la paciente dos semanas después de la cirugía y evolucionó de forma satisfactoria con antibióticos.

DISCUSIÓN

Desde su primera descripción, la histerectomía por laparoscopia ofrece ventajas bien establecidas en comparación con la técnica abierta por vía abdominal, como la reducción de la cantidad de sangrado, del dolor posoperatorio, del tiempo de hospitalización y menor tiempo de incorporación a las actividades cotidianas, disminución de los costos económicos y mejores resultados estéticos. Sin embargo, el tiempo quirúrgico es mayor;⁴ además, el acceso a esta técnica es aún limitado para la mayoría de la población que la requiere, principalmente por la necesidad de contar con equipo técnico adecuado y al reducido número de cirujanos capacitados para realizar el procedimiento. Otra desventaja es la necesidad de una curva de aprendizaje más larga por parte de los cirujanos para optimizar los resultados.

En México son pocos los estudios que reportan la experiencia y los resultados al efectuar el procedimiento.^{5,6,7} En nuestro estudio encontramos que los resultados de las variables estudiadas son similares a los publicados en otros centros de México y el mundo, con excepción de las lesiones a las vías urinarias en la que nuestra incidencia es mayor (Cuadro 1).^{8,9,10}

Las lesiones a la vía urinaria sucedieron en 10 casos (6.62%). En tres casos (1.98%) fueron lesiones vesicales advertidas durante el procedimiento quirúrgico, reparadas inmediatamente por vía laparoscópica sin complicaciones agregadas y evolución satisfactoria. En siete casos (4.63%) se formaron fistulas urinarias; el diagnóstico de los siete casos se realizó en los primeros 14 días posteriores a la cirugía y corresponde a lesiones térmicas por extensión a las vías urinarias por el uso de energía monopolar o bipolar, lo que también está descrito en otros estudios, como la causa más frecuente de lesiones de las vías urinarias.¹¹ De las pacientes con formación de fistulas, seis casos se valoraron y trataron posteriormente en el servicio de Urología

Cuadro 1. Resultados de las investigaciones sobre la aplicación de histerectomía total laparoscópica

	Murillo y col. ⁵	Morgan y col. ⁶	Ayala y col. ⁷	Hoffman y col. ⁸	Cipullo y col. ⁹	Bonilla y col. ¹⁰	UMAE núm. 23
Número de casos	204	87	198	108	157	511	151
Edad (años)	43.9 (25-71)	39.08	41.8 (34-66)	45.5 (28-63)	50.25	44	42.5 (30-56)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	NR	27.5	29 (26.1-32.6)	27.5 (19.1-48.7)	27.6	28.7 (18.2-65.4)	25.8 (18-37)
Tiempo quirúrgico (min)	159.5 (30-358)	123	139.3 (75-225)	131 (70-300)	121.7	NR	140.3 (70-275)
Sangrado (mL)	NR	151	119 (50-350)	50 (10-400)	NR	175	131 (50-400)
Lesión vesical n (%)	2 (0.98)	1 (1.14)	2 (1.01)	1 (0.9)	2(1.26)	5(1)	3 (1.98)
Peso del útero (g)	NR	387	222 (90-860)	144 (49-900)	169	225	210 (50-650)
Estancia hospitalaria (días)	2.6	0.8	2.3 (2-4)	1.25	Nr	1.3	1.4 (1-7)
Lesiones ureterales y Formación de fístulas n (%)	1 (0.49)	1 (1.14)	0	0	1(0.63)	1(0.2)	7 (4.6)

NR: No reportado

ginecológica de este hospital con evolución adecuada y en un caso no se pudo continuar el seguimiento.

Al analizar esta mayor incidencia de lesiones urinarias se encontró que corresponde al periodo de la curva de aprendizaje de los cirujanos que se adiestraron para realizar este tipo de cirugía. Este fenómeno está descrito en otros estudios publicados, en los que se menciona que la mayor incidencia de lesiones urinarias sucede durante los primeros años de realización de la histerectomía laparoscópica; también se observa que la mayor incidencia de lesiones se relaciona directamente con los cirujanos con menor número de procedimientos realizados en comparación con los cirujanos que acumulan más experiencia.^{10,12} Por esto creemos que al fortalecer nuestra experiencia al seguir efectuando el procedimiento quirúrgico en mayor número de casos, mejorarán los resultados y disminuirán las complicaciones.

Para nuestra institución, la histerectomía total laparoscópica representa una buena opción terapéutica para las mujeres derechohabientes porque la menor estancia hospitalaria y la pronta recuperación en comparación con la histerectomía total abdominal significa una disminución de los costos de atención hospitalaria y de los días de incapacidad laboral de la paciente trabajadora.

CONCLUSIONES

La histerectomía total por laparoscopia es una opción terapéutica segura y eficaz para el tratamiento de la patología

uterina benigna. Es importante la adecuada selección de las pacientes a quienes se realizará este procedimiento, además de contar con la infraestructura adecuada y personal médico con la suficiente experiencia, para obtener los mejores resultados. Consideramos que esta técnica quirúrgica deberá realizarse cada vez con mayor frecuencia porque sus beneficios están plenamente demostrados.

REFERENCIAS

1. Sutton C. Past, present and future of hysterectomy. *J Minimally Invasive Gynecol* 2010;17:421-435.
2. Reich H, De Caprio J, Mac Glynn F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 1989;5:213.
3. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG* 2009;116:492-500.
4. Neiboer T, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003677.
5. Murillo IJM, Pedraza GLA, Aguirre OX, López GPE. Histerectomía por laparoscopia : experiencia de 10 años en el Hospital Español de México. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:667-677.
6. Morgan OF, López ZMA, Elorriaga GE, Soto PM, Lelevier RH. Histerectomía total laparoscópica: complicaciones y evolución clínica en una serie de 87 casos. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:520-525.
7. Ayala-Yáñez R, Briones-Landa C, Anaya-Coeto H, Leroy-López L, Zavaleta-Salazar R. Histerectomía total laparoscópica: estudio descriptivo de la experiencia institucional con 198 casos. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:605-611.

8. Hoffman C, Kennedy J, Borschel L, Burchette R, Kidd A. Laparoscopic hysterectomy: The Kaiser Permanente San Diego Experience. *J Minimally Invasive Gynecol* 2005;12:67-69.
9. Cipullo L, De Paoli S, Fasolino L, Fasolino A. Laparoscopic total hysterectomy compared to total hysterectomy. *JSLs* 2009;13:370-375.
10. Bonilla D, Mains L, Rice J, Crawford B. Total laparoscopic hysterectomy: our 5-year experience (1998-2002). *The Ochsner Journal* 2010;10:8-12.
11. Janssen P, Brolmann H, Huirne J. Recommendations to prevent urinary tract injuries during laparoscopic hysterectomy: a systematic Delphi procedure among experts. *J Minimally Invasive Gynecol* 2011;18: 314-321.
12. Makinen J, Johansson J, Tomás C, Tomás E, et al. Morbidity of 10,110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001;16:1473-1478.



Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo

María Guadalupe Rico-Rosillo,* Gloria Bertha Vega-Robledo**

RESUMEN

El embarazo evoluciona gracias a mecanismos que favorecen la implantación del embrión y permiten su desarrollo durante toda la gestación. Estos mecanismos involucran a las células inmunitarias participantes en la regulación de la respuesta y la tolerancia inmunitaria, así como a la protección conferida por citocinas Th2 y por moléculas expresadas en las células del trofoblasto. Lo anterior se logra gracias a la participación conjunta de factores locales expresados en la interfase materno-fetal; entre otros, el HLA-G, que inhibe la citotoxicidad de los linfocitos agresores e induce la apoptosis de células CD8 activadas; el factor de crecimiento transformante beta, que induce tolerancia, y los linfocitos agresores uterinos, que son funcionalmente diferentes de los periféricos. Participan, además, moléculas circulantes como la progesterona y la glicodelina, que son importantes reguladores de la respuesta inmunitaria. Desde el punto de vista inmunológico convencional, el embarazo es una condición inmunológica única, en donde el feto, semiallogénico, evita ser rechazado inmunológicamente por la madre, al parecer por inducir más una tolerancia que una sensibilización.

Palabras clave: embarazo, células de la decidua, progesterona, interfase materno-fetal, células NK, HLA-G.

ABSTRACT

Pregnancy progresses through mechanisms that allow the embryo implantation and its development during gestation. Those mechanisms involve the immune cells that participate in the regulation of immune tolerance and response, as well as the protection conferred by Th2 cytokines and molecules expressed on trophoblast cells. Local factors expressed in the fetal interface as HLA-G, which inhibits the cytotoxicity of uterine natural killer cells and induces apoptosis of activated CD8 cells; transforming growth factor-beta, that induces tolerance, and uterine natural killer cells that are functionally different to the peripheral, as well as circulating progesterone and the glycodefine molecules that are important regulators of the immune response, also intervene in the process. From the conventional immunological point of view, pregnancy is a unique immune condition in which the fetus, semiallogenic, avoids being rejected immunologically by the mother, apparently by inducing a tolerance more than a sensitization.

Key words: Pregnancy, decidual cells, progesterone, maternal-fetal interface, NK cells, HLA-G.

RÉSUMÉ

La grossesse progresse grâce à des mécanismes qui favorisent l'implantation d'embryons et le développement de permis pendant toute la gestation. Ces mécanismes impliquent des cellules immunitaires impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et de la tolérance, ainsi que la protection conférée par les cytokines Th2 et des molécules exprimées sur les cellules trophoblastiques. Ce résultat est obtenu grâce à la participation conjointe des facteurs locaux exprimées lors de la materno-fœtale, entre autres, de HLA-G, qui inhibe la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles et induit l'apoptose des cellules CD8 activées utérines, le facteur de croissance beta transformer, induire une tolérance, et l'utérus cellules tueuses naturelles, qui sont fonctionnellement différent de périphérique. Les participants ont également molécules circulantes comme la progestérone et glycodefine, qui sont d'importants régulateurs de la réponse immunitaire. Du point de vue du système immunitaire classique, la grossesse est une situation unique où le immunologique semiallogenic fœtus, d'éviter le rejet immunitaire de la mère, apparemment par induction d'une tolérance plus ou de sensibilisation.

Mots-clés: grossesse, les cellules déciduales, la progestérone, l'interface materno-fœtale, les cellules NK, de HLA-G.

RESUMO

A gravidez avança através de mecanismos que promovam a implantação do embrião eo desenvolvimento autorização ao longo da gestação. Estes mecanismos envolvem células imunes envolvidos na regulação da resposta imunitária e da tolerância, bem como a proteção conferida por citocinas Th2 e moléculas expressas em células trofoblásticas. Isto é conseguido através da participação conjunta de fatores locais, expressas na materno-fetal, entre outros, HLA-G, que inibe a citotoxicidade das células natural killer e induz a apoptose de células CD8 ativadas uterinas, o fator de crescimento transformador beta, induzindo tolerância, e uterinas células assassinas naturais, os quais são funcionalmente diferentes a partir de periférica. Participantes também moléculas circulantes, tais como progesterona e glycodefine, que são reguladores importantes da resposta imunitária. Do ponto de vista imunológico convencional, a gravidez é uma condição única imunológica em que o semiallogenic feto, evitar a rejeição imunológica pela mãe, aparentemente através da indução de mais de uma tolerância ou sensibilização.

Palavras-chave: gravidez, as células deciduais, a progesterona, maternal-fetal interface, as células NK, HLA-G.

La interfase materno-fetal está formada por el trofoblasto fetal que expresa moléculas como IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ligando de Fas (Fas-L) y por la decidua materna, que es un sitio inmunológicamente privilegiado no por barreras anatómicas sino por inhibición funcional. Está poblada por una variedad de tipos celulares, que incluyen leucocitos, células del estroma y células madre mesenquimatosas. Las células del trofoblasto en contacto directo con el epitelio del útero reciben el nombre de sincitio-trofoblasto; las células mononucleadas restantes del trofoblasto corresponden al citotrofoblasto.¹ Las células del trofoblasto extraveloso tienen contacto con las células de la decidua pero también con todas las células inmunológicas maternas.² En el embarazo normal existen células del sistema inmunológico innato (SI Innato) en la interfase materno-fetal. Estas células son necesarias para el embarazo y para que haya una implantación exitosa. Sin embargo, una infiltración elevada de leucocitos puede originar complicaciones en el embarazo, parto prematuro o pre-eclampsia.³

La placenta es la única estructura que proporciona una interfase de sangre materna con el feto, para intercambio de gases, nutrientes y desechos. Durante la interfase materno-fetal hay varios mecanismos de tolerancia inmunológica; entre otros: moléculas HLA-G en las células del trofoblasto, síntesis de factores reguladores como citocinas y hormonas, el equilibrio de citocinas Th1 Th2, mecanismos de apoptosis, producción del factor transformante de crecimiento beta (TGF- α) con un fenotipo inmunosupresor, células T reguladoras. Todos los mecanismos involucrados en la tolerancia materno fetal se relacionan entre sí y se complementan para llevar a buen término el embarazo.⁴

Expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o HLA) es una región de genes muy polimórficos cuyos productos se expresan en la superficie de varias células. Hay dos tipos de productos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad, llamados moléculas de clase I y clase II. Las moléculas de clase I son: HLA-A, B, C (antígenos clásicos de clase I) y HLA-E, F, G, H (antígenos no clásicos).⁵ Las moléculas HLA-A, B y C son altamente polimórficas, se expresan en todas las células nucleadas del sistema inmunológico, y pueden interactuar con las de clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) en la respuesta de células T, responsables del rechazo del trasplante de tejidos. Las moléculas no clásicas interactúan, principalmente, con las células *natural killer* (NK). Las moléculas clásicas de las clases I y II no se expresan en la placenta (trofoblasto extraveloso) y son sustituidas por una inusual y única combinación de moléculas de clase I, no clásicas: E, F y G, y en menor frecuencia la clásica HLA-C.⁵ Esto ocasiona que el trofoblasto no sea atacado por linfocitos TCD4+ y CD8+ maternos capaces de reconocer los alelos paternos y tampoco por células NK que destruyen células que no expresan CMH-I en su superficie. El HLA-C está en las células del trofoblasto y es regulado por el interferón gamma (IFN- γ), que es altamente polimórfico y desde el punto de vista del alorreconocimiento es la molécula del CMH materno. El HLA-C es el isotipo de la clase I que más participación tiene en la regulación inhibitoria de células NK que evita la lisis celular. Estos antígenos permiten el contacto entre el trofoblasto y las células NK. En las células del sincitiotrofoblasto no se expresan los antígenos de clase I en las membranas, sólo se encuentra la forma soluble de HLA-G.⁶ El HLA-E es un ligando de un receptor inhibitorio de citotoxicidad de las células NK llamado CD94/NKG2A, así como de un receptor activador denominado CD94/NKG2C, la interacción entre ellos puede modular la respuesta citotóxica de las células NK.

El HLA-G aparece desde que el óvulo fecundado se implanta en la pared uterina; es el HLA que más se expresa en el trofoblasto. La distribución de HLA-G es limitada; se expresa en el timo, el ojo y la placenta pero sobre todo en el citotrofoblasto extraveloso que invade el tejido decidual, en el trofoblasto intersticial, en las células endoteliales de los vasos fetales y en las arterias espirales maternas. Tiene un polimorfismo limitado y conservado, situación

* División de Investigación.

** Departamento de Medicina Experimental.
Facultad de Medicina, UNAM. México, DF.

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Rico Rosillo. División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Recibido: 28 de noviembre 2011. Aceptado: 19 de abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):332-340.

que le permite tolerar el aloinjerto fetal y participar de manera importante en la inmunidad innata y adaptativa. Las propiedades tolerogénicas del HLA-G le permiten participar como una molécula inmunomoduladora en las fases tempranas de la concepción, protegiendo al feto del sistema inmunológico materno.⁷ El HLA-G contribuye a modular la inmunidad local de la placenta durante el embarazo; es una molécula supresora que puede ser reconocida por células CD8, induce apoptosis de las células T CD8+ activadas y modula la proliferación de las células T CD4+, interactúa con macrófagos y con células NK uterinas (NKu) de la decidua. Sus péptidos activan a los receptores de inhibidores de la actividad citotóxica de NK (KIR2DL4). Modula la inmunidad innata uniéndose a receptores de células NK y estimula la producción de citocinas pro-inflamatorias, inmunorreguladoras y factores angiogénicos que son importantes para la remodelación de los vasos.⁸ La isoforma soluble de HLA-G regula la migración y la proliferación de células endoteliales.⁹ El HLA-G está asociado con algunas patologías de la gestación, ya que su ausencia o pobre expresión en las células del citotrofoblasto extraveloso se acompaña de aborto y la concentración de HLA-G soluble en la circulación de mujeres con aborto o preeclampsia es menor que en mujeres con embarazo normal de la misma edad gestacional.¹⁰

Inmunidad innata y adaptativa

Durante el embarazo, el sistema inmunológico de la madre se altera, y a nivel sistémico, la inmunidad adquirida mediada por las células disminuye, mientras que la respuesta inmunitaria innata está aumentada y activada para dar una respuesta inmediata y adecuada frente a microorganismos patógenos, lo que se demuestra con el incremento en la circulación de macrófagos y neutrófilos a partir del segundo trimestre del embarazo. En el tercer trimestre estas células expresan un fenotipo activado, aumentando la fagocitosis y las especies reactivas de oxígeno. Debido a la disminución de la inmunidad celular, las infecciones intra-celulares maternas pueden aumentar, mientras que enfermedades autoinmunes mediadas por células pueden decrecer (por ejemplo, esclerosis múltiple).¹¹

Receptores tipo Toll (TLR)

Estudios recientes demuestran la expresión y función de los receptores TLRs en las células del trofoblasto. Con base en estas observaciones algunos autores proponen

una nueva alternativa en las interacciones inmunitarias materno-fetal,¹² en donde las células del trofoblasto pueden modular al sistema inmunológico materno en presencia de infecciones intra-uterinas. Las células del SI Innato pueden responder a microorganismos infecciosos por medio de los receptores TLRs que se encuentran en las células del trofoblasto durante el primer trimestre del embarazo, los cuales tienen un papel importante para reconocer y responder a secuencias conservadas de microorganismos conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) en la interfase materno-fetal, con lo que originan un reclutamiento de células del SI Innato al sitio de infección. Esta respuesta influye determinadamente en el éxito del embarazo.¹³ Estudios realizados por Abrahams y col. demostraron que las células del trofoblasto obtenidas en el primer trimestre del embarazo producen quimiocinas en respuesta al lipopolisacárido bacteriano (LPS) a través de TLR4 y al ligar *viral poly(I:C)* a través de TLR3. Además, la estimulación de TLR-3 también induce a las células del trofoblasto a secretar RANTES (de sus siglas en inglés: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted). Estos resultados sugieren un mecanismo novedoso por medio del cual las células del trofoblasto pueden modular al sistema inmunológico materno en presencia de infecciones intra-uterinas. En la placenta a término también se han identificado TLRs, lo que sugiere que la placenta también puede reconocer patógenos a través de estos receptores e inducir una respuesta inmunitaria.³

Células asesinas naturales

Durante la placentación, las células NK, linfocitos efector del sistema inmunológico innato, constituyen la principal población de células mononucleares de la decidua materna. Debido al contacto directo con el trofoblasto se ha sugerido que desempeñan un papel importante en la gestación. Tienen una participación muy relevante en la inflamación decidual. En estadios tempranos del embarazo las células NK secretan citocinas, factores de crecimiento y angiogénicos [como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-C), el factor de crecimiento placentario (PIGF), la angiopoyetina 2 y el TGF- β 1] que promueven la formación de arterias espirales por el trofoblasto invasor, lo que facilita la placentación e implantación y ejerce un efecto positivo en la circulación de la placenta.¹⁴ Además, secretan factores inmunosupresores como la glicodelina y galectina.¹⁵ La función de las células NK la regulan los

receptores que producen señales de activación (AR) e inhibición (KIR). Las células NK son las partículas inmunitarias más importantes durante el primer trimestre, lapso en el que aumentan notablemente; en el segundo trimestre empiezan a disminuir, y al final del embarazo regresan a sus cifras normales. Las células NKu son fenotípica y funcionalmente diferentes a las de la sangre periférica, pero similares a las que residen en otros tejidos; la mayor parte de las células NKu (CD56^{high}, CD16^{low}), fenotipo regulador, pierden algunos marcadores de madurez como CD16 (CD16⁻) y expresan una elevada cantidad de CD56 (CD56⁺), mientras que las de sangre periférica son CD56^{low} CD16^{high}, fenotipo citotóxico, lo que sugiere que cuando las células NK de sangre periférica se reclutan en la decidua, se diferencian y adquieren el fenotipo específico y el perfil funcional de las células NKu.¹⁶ Al respecto, se ha observado que las células precursoras hematopoyéticas CD34 coexisten en la decidua humana y son estimuladas por GM-CSF o en co-cultivo con células del estroma pueden formar células NK.¹⁷ Las células NKu son importantes en la respuesta inmunitaria materna local, protegen al feto en contra de infecciones por patógenos y mantienen la integridad de la decidua.¹⁶ La diferenciación de las NKu está regulada indirectamente por estrógenos y progesterona y, para sobrevivir, les es indispensable la interleucina (IL)-15.¹⁸ En las infecciones que suceden durante el embarazo, agudas ó crónicas, se requiere la inmunidad innata activa para impedir que la invasión de los patógenos al feto sea muy rápida y evitar así un posible aborto. Las NKu producen IL-12, IL-15, IL-18 e IFN- γ ,¹⁹ por lo que a la implantación y la placentación se las considera estados pro-inflamatorios, contrario a las hipótesis Th1/Th2. En infecciones virales, las células NKu pueden producir INF- γ , proteína-1alfa inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) y proteína-1beta inflamatoria de macrófagos (MIP-1 β) que generan un ambiente inflamatorio, reclutando macrófagos, eosinófilos y células dendríticas.²⁰ Estas células dendríticas interactúan con las células NKu y pueden originar un puente entre la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa.²¹

Las células NKT con marcador CD161 (NKR-P1A) y TCR son una rara subpoblación de células T con funciones reguladoras que realmente se activan dentro del útero. En estudios realizados en células de cordón umbilical humano se ha demostrado que las células NKT expresan receptores para quimiocinas asociadas a Th2 (CCR4 o CCR8) con mayor frecuencia que las células NKT de sangre perifé-

rica del adulto y una baja frecuencia para receptores de quimiocinas asociadas con Th1 (CXCR3 o CCR5). Hubo más células NKT-CD4⁺ y mayor producción de IL-4 en el cordón umbilical que en la sangre periférica del adulto.²²

Macrófagos de la decidua

Los macrófagos constituyen de 20 a 30% de los leucocitos de la decidua y su número permanece constante durante el embarazo, a diferencia de las fluctuaciones de las células T y NK. Los macrófagos cooperan con las células del trofoblasto durante la implantación, participan en la remodelación de la vasculatura uterina, degradan la matriz extracelular, regulan de manera importante la apoptosis y remueven de estas células lo que es crítico para el desarrollo embrionario.²³ Algunas de sus funciones favorecen la tolerancia inmunológica contra el tejido fetal²⁴ y en la etapa del parto participan en la dilatación cervical en su inicio, a través de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias.²⁵

Algunos autores han encontrado macrófagos deciduales con un fenotipo inmuno supresor caracterizado por la secreción de IL-10 y la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa. Su patrón secretor polarizado de citocinas recientemente se clasificó como fenotipo M2.²⁵ Sin embargo, en un estudio realizado por Hauser y sus colaboradores, en el primer trimestre del embarazo, encontraron dos subtipos de macrófagos CD14⁺ en la decidua, que son diferentes a los convencionales M1/M2. Los macrófagos con CD11c^{high} expresaron genes asociados con el metabolismo de los lípidos y la inflamación; son las principales células existentes en la decidua y pueden secretar citocinas pro y antiinflamatorias, lo que les permite participar en la tolerancia de la interfase. El otro subtipo CD11c^{low} expresa genes asociados con la formación de matriz extracelular y crecimiento tisular.²⁶

Singh y su grupo observaron que los macrófagos de la decidua aislados de tejido coriodecidual y estimulados con LPS pueden unir bacterias en forma dosis dependiente, lo que les permite, subsecuentemente, realizar la fagocitosis.²⁷ Así mismo, cuando el LPS (lipopolisacárido) de las bacterias entra en contacto con el líquido amniótico, estimula a los macrófagos de la decidua para producir fosfolipasa A₂, lo que incrementa la producción de prostaglandinas E₂ y F_{2 α} que pueden desencadenar un parto pretérmino. Producen, además, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, lo que origina una respuesta inflamatoria intrauterina.

Los macrófagos de la decidua participan en la protección del feto contra las infecciones uterinas causadas por patógenos como: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, entre otros; si el macrófago no funciona adecuadamente, pueden dar lugar a corioamnionitis. Estas infecciones uterinas pueden desencadenar partos prematuros, que ocurren entre las semanas 23 a 36 de la gestación con una incidencia relativamente alta. Durante la implantación, los macrófagos de la decidua regulan de manera importante la apoptosis, que es crítica para el desarrollo embrionario,²³ y algunas de sus funciones favorecen la tolerancia inmunológica contra el tejido fetal.²⁴

Complemento

Giardi y colaboradores describieron el importante papel que desempeña el primer componente C1q del complemento promoviendo la invasión del trofoblasto a la decidua, paso que se requiere para que la placentación sea normal.

Durante el embarazo disminuye la activación del complemento, con lo que se evita que los antígenos paternos que están en la superficie de las células del trofoblasto activen la cascada del mismo. El trofoblasto expresa reguladores de complemento para que la gestación tenga éxito; hay tres mecanismos para lograr su inhibición:

- El factor acelerador de consumo (DAF o CD55) aumenta la velocidad de disociación de convertasas de C3.
- La proteína cofactor de membrana (MCP o CD46) interacciona con C3b y C4b y bloquea los sitios de unión al complemento, a los Ac y DAF.
- El inhibidor del complejo de ataque de membranas (CD59) bloquea la unión de C9 con lo que evita la formación del complejo de ataque de membranas (CAM) C5-C9.

En modelos murinos con abortos recurrentes o preeclampsia se ha observado que la activación incontrolada de complemento pone en riesgo la vida del feto.²⁸ En modelos animales (rata) se ha comprobado que la supervivencia de los fetos depende del factor inhibidor del complemento llamado Crpy que actúa sobre C3 y C4 en la interfase materno-fetal. Su ausencia activa el complemento en las células del trofoblasto.

Células T y δ

Las células T, según la expresión de su receptor TCR, se dividen en dos estirpes: TCR $\alpha\beta$ y TCR $\gamma\delta$. Cerca de 90%

de las células T circulantes son TCR $\alpha\beta$ y 10% restante tiene cadenas $\gamma\delta$. Las poseedoras de las cadenas $\alpha\beta$ son parte del sistema inmunológico adaptativo, en tanto que las $\gamma\delta$ son parte del sistema inmunológico innato, reconocen antígenos directamente de las células infectadas, bajo estrés o transformadas.²⁹ Estas células circulan en una pequeña proporción, el resto reside en las mucosas digestiva, respiratoria, urogenital, y en la piel, por eso también se llaman linfocitos intraepiteliales que, principalmente, son CD4⁺ CD8⁻. Interactúan con otras células y regulan su actividad directamente o por citocinas.²⁹ También se las encuentra en el endometrio y la decidua.³⁰ En ésta expresan CD2, NKG2D y CTLA-4 (marcador de T reguladoras). Las células T $\gamma\delta$ poseen potencia citolítica, granzimas y pueden expresar Fas-L; de acuerdo con las citocinas que secretan, hay dos poblaciones en la decidua: las que secretan TGF- β y predominan en el embarazo normal y el subtipo secretor de IFN- γ y TNF- α , que las hay en mínima cantidad y cuyo aumento se asocia con aborto.

Células T reguladoras

Hay varias subpoblaciones de linfocitos T reguladores: reguladores tipo I (T_v1) que secretan IL-10 y TGF- β y son activados en presencia de IL-10, cooperadores-(helper) tipo 3 (Th3), que secretan IL-10, TGF- β e IL-4 y linfocitos T CD4⁺ CD25⁺.

En los últimos años, los linfocitos CD4⁺ CD25⁺ (Treg) se han convertido en participantes clave que permiten la supervivencia del feto dentro del útero materno. La presentación de antígenos paternos puede ser una de las causas que permite el incremento de las células Treg.³¹ Su participación es importante en la inmunorregulación y en la inducción de la tolerancia. En el humano y en murinos, esta subpoblación de células T es la única que se incrementa durante el embarazo y en la circulación³² como en la decidua, donde pueden proliferar. Sin embargo, algunos autores las han encontrado disminuidas en la sangre periférica durante el segundo trimestre del embarazo al detectar específicamente el fenotipo CD4^{low} CD25^{high}.³³ La disminución en la expresión de Foxp3 (de sus siglas en inglés: *forkhead transcription factor*) induce a estas células a producir IL-4 e IL-10, además de TGF- β ³⁴ sobre todo en el segundo trimestre. Las células con la más baja expresión de Foxp3 secretan IL-17.³⁵ El subgrupo de células Treg no es permanentemente estable porque pueden cambiar durante el embarazo. Los estudios funcionales demostraron que los

linfocitos Treg regulan la respuesta de células inmunitarias en la interfase materno-fetal mediante la interacción con otras células (CD y NK) o con la inducción de la expresión de moléculas reguladoras inmunitarias TGF- β ,³⁶ IL-10 y CTLA-4 que originan un microambiente de tolerancia. CTLA-4 aumenta la producción de TGF- β y tiene mayor afinidad por CD80/CD86 que por CD28, lo que disminuye la presentación a células T.³⁷ Las células Treg inhiben la proliferación y la producción de citocinas en células CD4⁺ CD8⁺, de inmunoglobulinas por las células B³⁸ y la actividad citotóxica de las células NK. Suprimen, además, la proliferación de clones Th1, Th2 y Th17; las Th2 son menos susceptibles a la supresión.³⁹ Algunas patologías en el embarazo como infertilidad, implantación y abortos recurrentes se asocian con una baja población de Treg, por lo que se están investigando nuevas terapias encaminadas a incrementar su número (como vacunación con células paternas,⁴⁰ y aplicación de TGF- β vaginal,⁴¹ entre otras).⁴²

Los linfocitos Treg maternos suprimen las respuestas alogénicas dirigidas contra el feto. Estudios experimentales demostraron que si las células Treg están ausentes, hay una falla en la gestación que lleva al rechazo inmunológico del feto.⁴³

Respuesta Th1 y Th2

Durante muchos años en la inmunología del embarazo se ha estudiado la hipótesis Th1/Th2. Sin embargo, algunos estudios han desafiado este concepto.⁴⁴ Uno de los principales problemas es que muchas investigaciones se efectuaron en todo el organismo, en la circulación materna y no sólo en el útero por lo que no debe asumirse que los eventos circulatorios tengan, necesariamente, una asociación con los que suceden en la decidua. En la preeclampsia se altera el equilibrio en la relación Th1/Th2 con una preferencia hacia la respuesta Th1 más que hacia Th2, que es la característica de embarazos normales.⁴⁵

Citocinas

Las citocinas participan de forma importante en la tolerancia inmunológica durante el embarazo; se sintetizan, sobre todo, las que tienen un perfil Th2 (IL-4, 5, 6 y 10) con un fenotipo supresor que regula la evolución y el desarrollo de la placenta y del feto; en un ambiente inmunológico normal el feto moriría. En las células del trofoblasto hay receptores de baja afinidad para las citocinas Th1 como la IL-2, el IFN- γ , y el TNF- α . El IFN- γ y el TNF- α inhiben

el desarrollo embrionario y el crecimiento del trofoblasto. TGF- β es un antagonista competitivo sobre IL-2 que evita que los linfocitos T se estimulen y se diferencien de Th1. Un perfil adecuado de citocinas Th2 permite una respuesta tolerante que origina anticuerpos protectores que evitan la destrucción del trofoblasto y protegen al feto de una reacción inmunitaria mediada por células. La producción de citocinas por varias células contribuye a mantener un ambiente Th2 en el primer trimestre del embarazo; hacia el final del tercer trimestre se establece un predominio Th1, por lo que algunos autores consideran importantes los fenómenos inmunológicos para que se inicie el parto.

Reportes recientes demuestran que, además de células Th1 y Th2, existe una población llamada Th17 que, junto con las células del cito y sincitiotrofoblasto secretan IL-17, una citocina pro-inflamatoria que participa en el proceso de neovascularización, en la producción de moléculas pro-angiogénicas, y en el proceso invasor del trofoblasto.⁴⁶

En mujeres con preeclampsia las concentraciones de IL-12 y TNF- α producidas por linfocitos de sangre periférica son similares a las de mujeres con embarazo normal, mientras que la producción de IFN- γ e IL-18 están incrementadas. IL-18 citocina Th2 puede, en presencia de IL-12, inducir una respuesta Th1. Una alta proporción de IL-18 e IL-12 dirige la respuesta hacia Th2, lo que resulta en un embarazo normal, mientras que una baja proporción cambia la respuesta hacia Th1, lo que incrementa particularmente la producción de IFN- γ en preeclampsia.⁴⁷

El TGF- β es producido por las células de la decidua, macrófagos y células T; está presente localmente en la interfase materno-fetal y resulta de vital importancia su función antiinflamatoria y supresora de linfocitos, así como la angiogénica.

El TNF- α participa en los cambios locales y sistémicos que caracterizan a la preeclampsia.

La IL-10 inhibe el aumento de la producción de metaloproteinasas 2 y 9 y evita la inflamación causada por Th1. Se considera una de las más importantes en el mantenimiento del embarazo y la inmunomodulación.

Expresión de Fas (CD95) ligando de Fas (Fas-L)

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo de defensa que emplea el trofoblasto al enfrentarse al sistema inmunológico. Se puede iniciar por las citocinas tipo Th1 (como TNF- α), o por la expresión de Fas-ligando

(Fas-L) en la membrana de algunas células del citotrofoblasto, del sincitiotrofoblasto y de la decidua. Cuando Fas se une a Fas-L se inicia una cascada de caspasas en el linfocito activado, con lo que se origina su muerte; de esta manera se protege del ataque de las células T; estos linfocitos suprimidos por apoptosis son eliminados rápidamente por los macrófagos sin que se produzca inflamación.

Inmunomoduladores

Algunas moléculas con carácter inmunomodulador participan en la protección del feto durante el embarazo; entre ellas: la progesterona, la enzima 2-3-dioxigenasa, los radicales libres y la glicodelina.

Progesterona

La progesterona es una hormona esteroide que participa en el mantenimiento de la gestación en humanos y en animales. Aumenta considerablemente durante el embarazo y alcanza concentraciones que, *in vitro*, disminuyen la actividad de los linfocitos. Funciona a través de receptor intracelular. Regula diferentes funciones, aspectos celulares y moleculares implicados en el proceso de la implantación.⁴⁸ Reduce la capacidad reactiva de la madre contra los antígenos fetales. Es importante para el mantenimiento del embarazo porque controla la receptividad del endometrio, la implantación del blastocito, el desarrollo de la placenta y el reclutamiento de células NK de la decidua. Regula el reconocimiento de antígenos del CMH paterno, la polaridad de las células T efectoras, la sensibilidad de células presentadoras de antígeno y suprime la actividad de los macrófagos. Todo lo anterior se lleva a cabo induciendo inmunosupresión a través de la producción de citocinas tipo Th2.

El enlace entre el sistema inmunológico y la progesterona es a través de receptores para la hormona que se encuentran en células mononucleares y en linfocitos T γ δ de sangre periférica de mujeres embarazadas y en las células NK circulantes.⁴⁹ Se requiere un reconocimiento eficiente de los antígenos fetales para que se inicien mecanismos inmunorreguladores dependientes de la progesterona. La progesterona participa en el *homing* de las células NKu promoviendo la interacción de estas células con el endotelio⁵⁰ y en la sobreexpresión de la expresión de genes HLA-G.⁵¹ En concentraciones elevadas la progesterona induce la producción de citocinas tipo Th2, factor inhibidor de linfocitos (LIF) y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) por células T.

Una proteína de 34 kDa llamada factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF),⁵² que se sintetiza por acción de la progesterona en linfocitos de mujeres embarazadas, disminuye el número de macrófagos, prostaglandinas, IL-8, GM-CSF e induce la producción de citocinas Th2 y regula los efectos inmunológicos de la progesterona con actividad principalmente inmunosupresora. PIBF permite la fosforilación del receptor de IL-4 (IL-4-R α) y de la proteína cinasa C (PKC), con activación subsecuente de la vía de señalización Jak/STAT, induciendo genes que no sólo afectan a la respuesta inmune, sino que también podrían participar en la invasión del trofoblasto.⁵³ La progesterona ejerce su función inmunosupresora en los linfocitos, en forma similar a los glucocorticoides, impidiendo la activación de NF- κ B

Indoleamina 2,3 dioxigenasa

Trabajos recientes han demostrado una participación importante de la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO) en la inducción de tolerancia inmune durante infecciones, embarazo, autoinmunidad, trasplantes y neoplasias.⁵⁴ Esta enzima cataboliza al triptófano a nivel placentario por la vía de la quirunonina, y junto con ella participa la enzima 2,3 dioxigenasa (TDO). La actividad de la IDO durante el embarazo está regulada por el sistema inmunológico y la placenta. Se encuentra expresada en forma elevada en el sincitiotrofoblasto, por lo que el triptófano disponible para la proliferación de los linfocitos T en la interfase materno-fetal disminuye, lo que ocasiona una inmunosupresión local, que contribuye con la tolerancia e induce células Treg. Se encuentra además en varios tejidos y se induce por estímulos inflamatorios. Los macrófagos de la decidua expresan IDO en respuesta al IFN- γ producido por las células NK, y la enzima, al metabolizar el triptófano, modula la activación de las células NK.

Radicales libres

La glutatión peroxidasa es una enzima que participa en el proceso de las especies reactivas de oxígeno catalizando la reducción de los peróxidos (H₂O₂) y lipoperóxidos en el embarazo normal.⁵⁵ Se ha visto que durante el embarazo normal hay un incremento de anti-oxidantes en sangre mientras aumenta la edad gestacional. Si la producción es baja se favorece la formación de moléculas oxidativas. En la preeclampsia los radicales libres están en concentraciones más altas que en el embarazo normal.⁵⁶

Glicodelina

Es una β lactoglobulina que pertenece a la familia de las lipocalinas. Es secretada abundantemente, bajo la influencia de la progesterona, por las glándulas endometriales y el epitelio glandular de la decidua; también se detecta en médula ósea, plaquetas, glándulas sudoríparas, vesículas seminales, ovario, trompas de Falopio. A partir del primer trimestre del embarazo se encuentra en el trofoblasto y en el tercer trimestre en el líquido amniótico; puede actuar como anticonceptiva ya que inhibe la unión del espermatozoide a la zona pelúcida del huevo. Es angiogénica, induce la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGFA) y de su receptor. Funciona como un regulador parácrino en el embarazo⁵⁷ y puede estar involucrada en el desarrollo temprano de la placenta a través de su efecto modulador sobre las células inmunes y del trofoblasto.

Induce a las células NK a producir IL-6 e IL-13 que son citocinas Th2, e induce tolerancia de células dendríticas y apoptosis de monocitos. Inhibe la proliferación y activación de la célula T, e induce la apoptosis principalmente de Th1 al aumentar su expresión de Fas.⁵⁷ La expresión de Fas vuelve más vulnerable a las células Th1, para que las eliminen células que expresan Fas-L, como las células del trofoblasto, lo que ayuda a regular la relación Th1/Th2 en la interfase materno-fetal. Inhibe la actividad de TCD8⁵⁸ y promueve la diferenciación de las células inmunorreguladoras TCD4-CD25 Fox P3.⁵⁹

REFERENCIAS

- Huppertz B. The feto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol* 2007;29(2):83-94.
- Moffett A, Loke YW. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal. *Placenta* 2004;25(1):1-8.
- Abrahams VM, Visintin I, Aldo PB, Guller S, Romero R, et al. A role for TLRs in the regulation of immune cell migration by first trimester trophoblast cells. *J Immunol* 2005;175(12):8096-8104.
- Iglesias M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo JF, Iglesias A. Inmunología de la reproducción. *Acta Med Colomb* 2002;27(3):170-180.
- Hviid TV, Milman N, Hylenius S, Jakobsen K, Jensen MS, Larsen LG. HLA-G polymorphisms and HLA-G expression in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23(1):30-37.
- Solier C, Aguerre-Girr M, Lenfant F, Campan A, Berrebi A, et al. Secretion of pro-apoptotic intron 4-retaining soluble HLA-G1 by human villous trophoblast. *Eur J Immunol* 2002;32(12):3576-3586.
- Ksouri H, Bardi R, Mellouli F, Bejaoui M. HLA-G: an immunoregulatory non classical class I HLA molecule. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2009;86(1-4):27-38.
- Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr M, El Costa H, Berrebi A, et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties - a review. *Placenta* 2006;27 Suppl A:S34-39.
- Le Bouteiller P, Legrand-Abravanel F, Solier C. Soluble HLA-G1 at the materno-foetal interface-a review. *Placenta* 2003; 24 Suppl A:S10-15.
- Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentration in maternal serum and placental tissue are decreased in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525-529.
- Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoimmunity* 2002;35(5):307-312.
- Mor G, Romero R, Aldo PB, Abrahams VM. Is the trophoblast an immune regulator? The role of Toll-like receptors during pregnancy. *Crit Rev Immunol* 2005;25(5):375-388.
- Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta* 2005;26(7):540-547.
- Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, Shiozaki A. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2008;77:14-22.
- Dosiou C, Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62.
- Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(5):417-424.
- Vacca P, Vitale C, Montaldo E, Conte R, Cantoni C, et al. CD34 hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(6):2402-2407.
- Leber A, Zenclussen ML, Teles A, Brachwitz N, Casalis P, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses. *Methods Mol Biol* 2011;677:397-417.
- Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, et al. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol* 2006;4(1):e9.
- Salazar-Mather TP, Hamilton TA, Biron CA. A chemokine-to-cytokine-to-chemokine cascade critical in antiviral defense. *J Clin Invest* 2000;105(7):985-993.
- Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ* 2008;15:226-233.
- Harner S, Noessner E, Nadas K, Leumann-Runge A, Schieffmann M, et al. Cord blood V α 24-V β 11+ natural killer cells display a Th2-chemokine receptor profile and cytokine responses. *PLoS One* 2011;6(1):e15714.
- Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(4):275-282.
- Heikkinen J, Möttönen M, Komi J, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of human decidual macrophages. *Clin Exp Immunol* 2003;131(3):498-505.
- Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci* 2010;17(3):209-218.
- Houser B, Tilburg T, Hill J, Nicotra M, Strominger J. Two unique human decidual macrophage populations. *J Immunol* 2011;186(4):2633-2642.

27. Singh U, Nicholson G, Urban BC, Sargent IL, Kishore U, López-Bernal A. Immunological properties of human decidual macrophages- a possible role in intrauterine immunity. *Reproduction* 2005;129(5):631-637.
28. Girardi G, Prohászka Z, Bulla R, Tedesco F, Scherjon S. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition. *Mol Immunol* 2011;48(14):1621-1630.
29. Chien Y, Jones R, Xrowley M. Recognition by gamma/delta T cells. *Annu Rev Immunol* 1996;14:511-532.
30. Meussen EJ, Bischoff RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *A J Reprod Immunol* 2001;46:169-179.
31. Moldenhauer LM, Diener KR, Thring DM, Brown MP, Hayball JD, Robertson SA. Cross-presentation of male seminal fluid antigens elicits T cell activation to initiate the female immune response to pregnancy. *J Immunol* 2009;182(12):8080-8093.
32. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, de Groot-Swings GM, Kleijburg C, Scherjon SA, Claas FH. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy. *J Immunol* 2008;180(8):5737-5745.
33. Mjösberg J, Svensson J, Johansson E, Hellström L, Casas R, et al. Systemic reduction of functionally suppressive CD4dimCD25highFoxp3+ Tregs in human second trimester pregnancy is induced by progesterone and 17beta-estradiol. *J Immunol* 2009;183(1):759-769.
34. Gavin MA, Rasmussen, et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 2007; 445(7129):771-775.
35. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009;30(6):899-911.
36. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6):445-459.
37. Bour-Jordan, Blueston A. Regulating the regulators: coestimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells. *Immunol Rev* 2009;229(1):41-66.
38. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005;175(7):4180-4183.
39. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204(8):1849-1861.
40. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;178(4):2572-2578.
41. Clark DA, Fernandes J, Banwatt D. Prevention of spontaneous abortion in the CBA x DBA/2 mouse model by intravaginal TGF-beta and local recruitment of CD4+8+ FOXP3+ cells. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(6):525-534.
42. Shima T, Sasaki Y, Itoh M, Nakashima A, Ishii N, Sugamura K, Saito S. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol* 2010;85(2):121-129.
43. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004;5(3):266-271.
44. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134(2):93-119.
45. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Goarzelak B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48(6):381-6.
46. Pongcharoen S, Somran J, Sritippayawan S, Niumsup P, Chanchan P, Butkhamchot P, Tatiwat P, Kunngum S, Searle RF. Interleukin-17 expression in the human placenta. *Placenta* 2007; 28(1):59-63.
47. Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *J Reprod Immunol* 2004;61(2):133-143.
48. Barrera D, Avila E, Díaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy. *Rev Invest Clin* 2007;59(2):139-145.
49. Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor ligand interaction and signaling pathways. *J Reprod Immunol* 2009;83(1-2):60-64.
50. van den Heuvel MJ, Chantakru S, Xuemei X, Evans SS, Tekpetey F, et al. Trafficking of circulating pro-NK cells to the decidualizing uterus: regulatory mechanisms in the mouse and human. *Immunol Invest* 2005; 34(3):273-293.
51. Yie SM, Xiao R, Librach CL. Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Hum Reprod* 2006;21(10):2538-2544.
52. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szekeres-Bartho J. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005;89:118-125.
53. Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage. *Immunotherapy* 2009;1(5):873-882.
54. Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009;113(11):2394-2401.
55. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:93-96.
56. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-162.
57. Lun-Lee Ch, LamK, Koistinen H, Seppala M, Kurpias M, Fernández N, et al. Glycodelin as a paracrine regulator in early pregnancy. *J Reprod Immunol* 2011;9(1):29-34.
58. Soni and Karanda. Glycodelin A suppresses the cytotoxic activity of CD8+ lymphocytes. *Mol Immunol* 2010;47:2458-2466.
59. Ochanuna Z, Geiger-Maor A, Dembinsky-Vaknin A, Karussis D, Tykocinski ML, Rachmilewitz J. Inhibition of effector function but not T cell activation and increase in FoxP3 expression in T cells differentiated in the presence of PP14. *PLoS One* 2010;5(9):e12868.



Vacunación de refuerzo contra *Bordetella pertussis* en mujeres embarazadas

Alejandra Esteves-Jaramillo,* César Misael Gómez Altamirano,** Marcelino Esparza Aguilar,***
Vesta L Richardson López-Collada****

RESUMEN

En las últimas décadas, la incidencia de tosferina ha aumentado en todo el mundo, incluso en países con altas coberturas de vacunación. Si bien esta enfermedad tiene mayor mortalidad en niños menores de seis meses, en quienes no completan el esquema primario de inmunización con tres dosis, la infección afecta también a adolescentes y adultos, aunque con manifestaciones leves. Al no despertar sospecha clínica de la enfermedad y no ser tratados, los sujetos no vacunados se convierten en reservorios de *Bordetella pertussis* en la comunidad y potenciales transmisores de la enfermedad a los niños. Con el fin de prevenir esta transmisión en adolescentes y adultos se recomienda la vacunación de refuerzo contra *Bordetella pertussis*, incluidas las mujeres en edad fértil. Por desgracia, en estos grupos las coberturas de vacunación son bajas. La inmunización a mujeres también se ha recomendado durante el posparto; sin embargo, la evidencia reciente demuestra que en la leche humana los anticuerpos comienzan a ser detectables una semana después de la inmunización, lo que deja un periodo de ventana para infectar al recién nacido. Por esto último, se propone que la vacuna de refuerzo contra *Bordetella pertussis* se aplique durante el embarazo porque es segura e inmunogénica para la madre. Así, los anticuerpos que el feto reciba a través de la placenta y la leche humana protegerán al neonato en contra de la enfermedad durante los primeros meses de vida extrauterina.

Palabras clave: *Bordetella pertussis*, tos ferina, prevención, inmunización, embarazo.

ABSTRACT

During the last decades, the incidence of whooping cough, has been rising worldwide, despite the high coverage of the immunization programs. The highest mortality is found among children under 6 month of age, who are too young to have completed a primary vaccination series with three doses the pertussis vaccine, nevertheless this disease also affects adolescents and adults, who may only manifest mild symptomatology. Hence they do not get diagnosed or treated, becoming a potential community source of infection for young children. In order to prevent this transmission, the recommendation of vaccinating adolescents and adults, including of women in child bearing age, was issued. Nevertheless the immunization coverage among these populations was low. Postpartum vaccination was also recommended, but recent evidence have shown that the antibody levels in breast milk are detectable at least a week after immunization, allowing a window of opportunity for the infection in the newborn.

Finally, it has been suggested that a booster dose against *Bordetella pertussis*, given to pregnant women is safe and immunogenic. Therefore, the antibody transferred across the placenta and through breast milk, could protect the product in the early stages of life.

Key words: *Bordetella pertussis*, whooping cough, prevention, immunization and pregnancy.

RÉSUMÉ

Dans les dernières décennies, l'incidence de la coqueluche a augmenté dans le monde entier, même dans les pays avec une couverture vaccinale élevée. Bien que cette maladie a la plus forte mortalité chez les enfants de moins de six mois, qui ne terminent pas le schéma de primovaccination par trois doses, l'infection touche également les adolescents et les adultes, mais avec des symptômes modérés. Pour éviter d'éveiller les soupçons et la maladie clinique, si elle n'est pas traitée, les personnes non vaccinées devenir des réservoirs de *Bordetella pertussis* dans la communauté et les émetteurs potentiels de la maladie aux enfants. Afin de prévenir cette transmission chez les adolescents et les adultes est recommandé la vaccination de rappel contre la coqueluche *Bordetella*, y compris les femmes en âge de procréer. Malheureusement, ceux-ci la couverture vaccinale des groupes est faible. L'immunisation des femmes a également été recommandé au cours de la période post-partum, mais les données récentes montrent que le lait humain des anticorps pour être détectable une semaine après la vaccination, ce qui laisse une période de fenêtre d'infecter le nouveau-né. Pour ce dernier, il est proposé que le rappel du vaccin contre *Bordetella pertussis* est appliqué pendant la grossesse car il est sûr et immunogène pour la mère. Ainsi, le fœtus reçoit les anticorps à travers le placenta et le lait maternel protège le nourrisson contre la maladie pendant les premiers mois qui suivent la naissance.

Mots-clés: *Bordetella pertussis*, la coqueluche, la prévention, la vaccination, la grossesse.

RESUMO

Nas últimas décadas, a incidência de coqueluche no mundo tem aumentado, mesmo em países com alta cobertura vacinal. Embora esta doença tem a maior mortalidade em crianças menores de seis meses, que não completar o esquema de vacinação primária com três doses, a infecção também afeta adolescentes e adultos, embora com manifestações leves. Para evitar suspeitas e clínica da doença se não tratada, indivíduos não vacinados se tornar reservatórios de *Bordetella pertussis* na comunidade e potenciais transmissores da doença para as crianças. Para evitar esta transmissão em adolescentes e adultos é recomendada a vacinação de reforço contra a *Bordetella pertussis*, incluindo mulheres em idade fértil. Infelizmente, estes grupos de cobertura vacinal é baixa. A imunização de mulheres também tem sido recomendado durante o período pós-parto, mas a evidência recente mostra que o leite humano para pesquisa de anticorpos para ser detectado uma semana após a imunização, o que deixa um período de janela para infectar o recém-nascido. Para este último, propõe-se que o reforço contra *Bordetella pertussis* é aplicado durante a gravidez porque é segura e imunogénica para a mãe. Assim, o feto recebe anticorpos através da placenta e do leite humano proteger o bebé contra a doença durante os primeiros meses após o nascimento.

Palavras-chave: *Bordetella pertussis*, a coqueluche, a prevenção, vacinação, gravidez.

La tos ferina es una enfermedad respiratoria aguda, sumamente contagiosa, con tasa de ataque mayor de 90% entre individuos susceptibles. *Bordetella pertussis* (antes *Haemophilus pertussis*) es el agente etiológico de la tos ferina, es un coccobacilo gramnegativo exclusivo en humanos y, hasta el momento, no se conocen reservorios animales o ambientales. El mecanismo de transmisión de *B. pertussis* es mediante partículas de aerosol. *B. pertussis* produce múltiples toxinas que dañan el epitelio respiratorio y que por eso forman exudados mucopurulentos que afectan la respiración y favorecen la tos, cianosis, atelectasias y neumonía.¹ La enfermedad estimula la formación de anticuerpos humorales y secretores contra diversos factores de virulencia: toxinas pertussis (TP) o pertusinógeno, y adenilciclase (AC), factores de adherencia como hemaglutinina filamentososa (FHA), pertactina (PRN) y fimbrias o aglutinógenos. Además, se ha documentado la respuesta de inmunidad celular, aunque

está menos explorada y comprendida. Tras un periodo de incubación de 7-14 días aparecen los síntomas clínicos, que se inician con una fase catarral caracterizada por congestión, secreción nasal y tos discreta. Esta fase dura, aproximadamente, dos semanas y precede a la fase paroxística. En ésta hay tos creciente, en accesos, sofocante, sin pausas para tomar aire entre los golpes de tos, acabando las crisis de cianosis y con estridor laríngeo, que puede acompañarse de vómito. Por último, sobreviene la fase de convalecencia, que dura de semanas a meses. Aunque los periodos catarrales y el paroxístico temprano son los más infectantes, la enfermedad puede transmitirse por más de seis semanas posteriores al inicio de la infección.²

La infección en personas vacunadas, adolescentes y adultos, tiende a ser leve, con síntomas inespecíficos, y puede no identificarse alguna de las tres fases características. La tos coqueluchoide sólo se manifiesta en 6% de estos casos y, en su lugar, suele aparecer tos prolongada e inespecífica que no despierta la sospecha clínica de infección por *Bordetella pertussis*. Debido a ello la infección no suele diagnosticarse ni tratarse, sobre todo en niños mayores, adolescentes y adultos, lo que favorece que haya reservorios de la bacteria en la comunidad, que ponen en riesgo de infección a la población no inmunizada.^{3,4}

Tos ferina durante el periodo perinatal

La tos ferina puede manifestarse con cuadros clínicos graves en mujeres, pero principalmente en sus recién nacidos. Durante el periodo neonatal es una enfermedad insidiosa que puede acarrear complicaciones graves (por ejemplo, bronquiolitis aguda o neumonía) y muerte.⁵ Si se sospecha la enfermedad en una mujer embarazada hacia el final de la gestación o en madres de recién nacidos, ambos deben

* Asesora de Servicios Profesionales.

** Subdirector de Coordinación y Operación del Consejo Nacional de Vacunación.

*** Supervisor médico.

**** Directora general.
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dra. Alejandra Esteves-Jaramillo. Correo electrónico: aestevesmd@gmail.com

Recibido: 9 de enero 2012. Aceptado: 12 de abril, 2012

Este artículo debe citarse como: Esteves-Jaramillo A, Gómez-Altamirano CM, Esparza-Aguilar M, Richardson-López-Collada VL. Vacunación de refuerzo contra *Bordetella pertussis* en mujeres embarazadas. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):341-347.

recibir tratamiento antibiótico profiláctico para prevenir la infección por *Bordetella pertussis* en el recién nacido.⁶

Epidemiología de tos ferina

A partir de la introducción de la vacuna de células completas contra tétanos, difteria y tos ferina, la incidencia de infección por *Bordetella pertussis* se redujo considerablemente.² Sin embargo, en todo el mundo la tos ferina aún representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en lactantes y niños que padecen alguna enfermedad prevenible por vacunación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 se registraron alrededor de 16 millones de casos de tos ferina con 195,000 muertes.⁷ En las últimas dos décadas ha aumentado el número de casos, particularmente cada 3 a 4 años, y no sólo en los grupos tradicionales (menores de cinco años) sino también en adolescentes y adultos, incluso en países con alta cobertura de vacunación; sin embargo, la mayoría de las muertes por tosferina ocurren en lactantes de edad muy temprana para haber sido vacunados o que no cuentan con un esquema primario de vacunación contra *Bordetella pertussis* de al menos tres dosis, lo que confiere una protección mayor de 85%.^{3,8,9}

México no está exento del incremento en la morbilidad y mortalidad por *Bordetella pertussis*, sobre todo en el grupo de niños menores de un año. Durante el año 2009 70.4% de los casos confirmados fueron niños menores de un año y 100% de las muertes atribuidas a tos ferina fueron de niños menores de tres meses de edad.¹⁰

En relación con la vía de contagio existen estudios que han demostrado que incluso 75% de los casos de niños menores de un año de edad se infectaron en su núcleo familiar.^{11,12} No obstante, existe también un alto porcentaje de casos en quienes no se logra identificar la vía de transmisión. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico realizado por Wendelboe y sus colaboradores, se logró identificar la fuente de contagio en 48% de los casos estudiados, con confirmación por laboratorio en 79.5%, de éstos, los padres fueron la fuente de transmisión en 55.1% de los casos, seguidos por los hermanos (16.3%), tíos (10.2%), amigos, primos (10.2%), abuelos (6.1%) y cuidadores de medio tiempo (2%).¹³

Para conocer el estado de inmunidad contra *Bordetella pertussis*, en México se han realizado al menos cuatro estudios seroepidemiológicos, el último hace más de 20 años, por lo que se desconoce cuál sea la seroprevalencia actual

de anticuerpos contra *Bordetella pertussis*. Sin embargo, cada vez existe mayor evidencia de que la inmunidad contra *Bordetella pertussis* entre la población de adolescentes y adultos ha disminuido a pesar de haberse vacunado durante la infancia, y que quizá esto haya contribuido al aumento en la susceptibilidad poblacional para padecer *Bordetella pertussis*.¹⁴⁻¹⁷ Ruiz-Palacios y sus colaboradores encontraron una incidencia de 98 por cada 100,000 personas-año (IC 95% 32-230) en adolescentes de 11 a 16 años reclutados en escuelas de la Ciudad de México.¹⁸ Todos los casos positivos (identificados mediante PCR en tiempo real) habían recibido tres dosis de vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina (DPT) de células completas, además de las dosis de refuerzo a los 2 y 4 años de edad. Con respecto a las mujeres embarazadas mexicanas, en la actualidad se desconoce la prevalencia de la enfermedad.¹⁹

Para explicar el incremento de la incidencia de *Bordetella pertussis* en el grupo de adolescentes y adultos, se han propuesto varias hipótesis: a) cambios genéticos en *Bordetella pertussis* que hacen que las vacunas sean menos efectivas, b) disminución de la inmunidad vacunal y natural con el paso del tiempo, y c) descenso de la incidencia de la enfermedad gracias a las campañas de vacunación, lo que ha producido menor efecto de refuerzo inducido por la infección natural.²⁰

Vacunas contra tos ferina

En México, la vacuna DPT se aplica a partir de 1973 y, en combinación con hepatitis B (HB) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), en una presentación pentavalente (DPT/HB+Hib) a partir de 1999. Luego de haber demostrado que la vacuna con componente acelular de *Bordetella pertussis* es inmunogénica y que se asocia con menor número de eventos adversos que la vacuna de células completas, ésta se aceptó para aplicarse a los mexicanos a partir del año 2007. En ese año, además, se incluyó como parte de la vacuna pentavalente el virus de polio inactivado (IPV) y se eliminó HB, para aplicarse en forma independiente. La vacuna pentavalente (DPaT+IPV+Hib) se aplica a los 2, 4, 6 y 18 meses, seguida de una dosis de DPT a los cuatro años de edad.²¹

Aunque en los últimos 30 años los casos de tos ferina han disminuido en más de 75%, en gran medida gracias a las estrategias de inmunización y a las altas coberturas, muchos países han registrado una reemergencia de enfermedad por *Bordetella pertussis*. Este fenómeno puede

explicarse debido a que la vacuna contra *Bordetella pertussis* confiere una protección de 80 a 90% en los primeros tres años post-vacunación y disminuye hasta 46% a los siete años. Por tanto, si se considera que en la mayoría de los países la última dosis de vacuna DTP se administra a los 4-6 años de edad, es previsible que, si no hay una exposición natural a la bacteria, sólo la mitad de los inmunizados estarán protegidos al llegar a la adolescencia, y el número de personas susceptibles aumentará con la edad.²² Por ello, en Estados Unidos el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) recomendó un refuerzo con vacuna DPT acelular adsorbida (Tdap) para adolescentes y adultos, incluidas las mujeres en edad reproductiva y en el posparto inmediato.²³ En la actualidad se han autorizado dos vacunas de refuerzo (Adacel Tdap, de Sanofi-Pasteur y Boosterix, de Glaxo-Smith-Kline) para aplicación a adolescentes y adultos. Este refuerzo es decisivo para reducir el riesgo de infectarse con *Bordetella pertussis* y disminuir la gravedad de la infección. Además, la vacunación de adolescentes (de 11-18 años) y adultos (de 19-64 años) puede ayudar a prevenir la transmisión de *Bordetella pertussis* a niños menores de dos meses que aún no pueden ser vacunados, o los menores de seis meses que no han recibido tres dosis de la vacuna pentavalente.

Con respecto a las mujeres embarazadas, hace poco surgió la recomendación de vacunarlas al final del segundo y principios del tercer trimestre del embarazo, para lograr una respuesta inmunológica materna y paso de anticuerpos a través de la placenta de la madre a su recién nacido.²⁴ Además, para los contactos cercanos con niños menores de 12 meses, se recomendó una dosis de Tdap, idealmente dos semanas previas al inicio del contacto.

Vacunación a mujeres embarazadas

En junio del 2011, el ACIP promovió la recomendación de la vacunación a mujeres embarazadas con base en las siguientes consideraciones:

- a) *Evidencia de la eficacia del paso trasplacentario de anticuerpos de tres antígenos contra Bordetella pertussis*

La vacunación a mujeres embarazadas al final del segundo trimestre (después de la vigésima semana de gestación) o principios del tercero, es aceptablemente segura para la madre y su hijo. Además, puede prevenir la enfermedad por *Bordetella pertussis* en el tiempo que el

recién nacido aún no ha completado su esquema primario de inmunizaciones y ha logrado una respuesta inmunológica óptima.^{25,26}

- b) *No hay suficientes datos que apoyen que el riesgo de la vacunación supere sus ventajas*

Aunque el cuestionamiento de seguridad e inmunogenicidad de la administración de la vacuna contra *Bordetella pertussis* surgió hace varios años, aún se cuenta con información limitada acerca de estos dos aspectos y del desenlace del embarazo.²⁶

- c) *No hay suficientes datos que apoyen que la vacunación de la madre durante el embarazo produzca un embotamiento (blunting) en la respuesta inmunológica de los lactantes al recibir su serie primaria con DPaT.*

Se ha propuesto que los anticuerpos transplacentarios interfieren con la producción activa de anticuerpos posterior a la aplicación de la primera dosis de DTPa en el lactante. Sin embargo, no es clara la importancia clínica del grado de interferencia. Más aún, las potenciales ventajas de ofrecer protección durante etapas tempranas de la vida, sobrepasa el riesgo de menor protección en niños de mayor edad.²⁷

Por esto, se recomendó que los encargados de la atención de la salud de las mujeres embarazadas deben implantar un programa de vacunación con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna con pertussis acelular (Tdap) en las mujeres que no la hayan recibido previamente.

Tdap debe administrarse, preferentemente, al final del segundo o principios del tercer trimestre. Otra alternativa es administrarla inmediatamente del inicio del posparto. En caso de que esté indicada una dosis de refuerzo de toxoide antitetánico y diftérico (Td) se recomienda sustituirla por Tdap al final del segundo o principios del tercer trimestre.²⁴

Vacunación durante el embarazo y paso de anticuerpos de la madre al feto

La inmunidad pasiva adquirida por el feto a través de la placenta es decisiva para la adaptación del neonato al ambiente extrauterino porque los anticuerpos transferidos a través de la placenta le confieren protección contra agentes infecciosos durante los primeros meses de vida.

De las cinco clases de anticuerpos (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), sólo la IgG es capaz de transferirse de la madre al feto.²⁸ Se ha propuesto que el desplazamiento de IgG de la circulación materna a los capilares fetales está mediado por los receptores neonatales Fc (FcRn). Estos receptores se expresan en el sincitiotrofoblasto y se conecta a la IgG con gran afinidad cuando el pH es ácido (<6.5). Por tanto, este paso de IgG ocurre desde el momento en que el sincitiotrofoblasto incorpora fluido materno en los endosomas. Las moléculas de IgG coexistentes, y los receptores, se van gradualmente acidificando y permitiendo una fuerte unión entre ellas y logran protegerla contra las enzimas lisosomales. Este proceso es más eficiente en los periodos finales de la gestación, por eso en niños prematuros hay concentraciones bajas de anticuerpos IgG. Por ejemplo, está demostrado que a la semana 33 de la gestación las concentraciones de IgG maternas y fetales se igualan y para la semana 40 de la gestación las concentraciones de IgG fetales son mayores que las maternas.

La eficacia de la transferencia transplacentaria depende de una serie de factores: integridad de la placenta, concentración en la sangre materna de anticuerpos IgG, subclase de IgG, tipo de vacuna, tiempo de administración de la vacuna durante la gestación y edad gestacional del feto al nacer. Otras condiciones que reducen el paso transplacentario de anticuerpos son: embarazo gemelar, infección placentaria por malaria o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

También existe paso de anticuerpos a través de la leche humana. En este caso, los anticuerpos del calostro se absorben por pinocitosis a través de las células epiteliales en el intestino delgado, especialmente en el yeyuno e íleon. Estas macromoléculas son transportadas al tejido linfático local y son constantemente drenadas al sistema circulatorio a través de un ducto torácico, confiriendo inmunidad al recién nacido.

Con respecto a los anticuerpos contra *Bordetella pertussis*, un estudio efectuado en Bélgica comparó títulos de anticuerpos de mujeres y sus recién nacidos al momento del evento obstétrico.²⁶ Todas las mujeres habían recibido inmunización contra *Bordetella pertussis* durante la infancia y no contaban con alguna dosis adicional desde los 14 o 15 meses. Para las madres, los títulos de media geométrica (TMG) de anticuerpos anti-TP fue de 3.6 UE/mL, para anti-FHA de 13.9 UE/mL y para anti-PRN de 14.4 UE/mL. De la sangre del cordón umbilical

se obtuvieron los siguientes títulos: anticuerpos anti-TP 6.1 UE/mL, anti-FHA 22.2 UE/mL y anti-PRN 20.3 UE/mL. Posterior al término de la lactancia del neonato estas mujeres recibieron vacuna de refuerzo Tdap. El 83% de ellas tuvo respuesta de refuerzo para anticuerpos anti-TP (definida como un aumento de al menos cuatro veces la concentración de anticuerpos prevacunales), y el 100% para anti-FHA y anti-PRN.

Cuando ocurrió el siguiente embarazo (en promedio 12.7 meses después) se les midieron los anticuerpos anti *Bordetella pertussis* al momento del nuevo evento obstétrico; aunque disminuyeron todos los anticuerpos, sólo para TP 19% de mujeres tuvieron concentraciones consideradas, teóricamente, no protectoras. Cuando se midió la concentración de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical del hijo, se encontró que 95% tenían concentraciones protectoras de anticuerpos anti-TP y 100% anti-FHA y anti-PRN.

Halperin y su grupo estudiaron, además, las concentraciones de IgA contra los antígenos de *Bordetella pertussis* en leche humana de mujeres vacunadas con Tdap. Encontraron que las concentraciones de anticuerpos IgA contra PT, FHA y FIM empezaban a detectarse a partir del séptimo día siguiente a la inmunización en el posparto inmediato. Las concentraciones máximas se alcanzaron al décimo día, con disminución progresiva hasta el día 28. Por tanto, se propone que la vacunación durante el embarazo puede lograr el paso oportuno de anticuerpos y con ellos la protección del recién nacido.²⁶

Seguridad de la vacunación Tdap en mujeres embarazadas

Los datos de eventos adversos reportados por el Sistema de reporte de eventos adversos por vacunación (VAERS) en mujeres embarazadas que inadvertidamente recibieron Tdap entre enero de 2005 y junio de 2010, no sugieren una elevación en la frecuencia, ni una relación causal con la vacunación.²⁴

Interferencia de anticuerpos maternos con la vacunación del niño (efecto de embotamiento)

Se ha sugerido que una concentración elevada de anticuerpos de origen materno en el recién nacido puede promover una respuesta inferior de anticuerpos después que los niños inician su esquema de inmunizaciones de rutina, cuando se aplica la vacuna DPT con células completas. A pesar

de esto, un estudio que evaluó el efecto de los anticuerpos maternos en la inmunogenicidad y reactogenicidad de DPaT y DPT de células completas, no encontró una respuesta adversa en los anticuerpos contra TP cuando se administró DPaT a mujeres antes del embarazo.²⁷

Aceptación de la vacunación

Está debidamente documentado que la vacuna es el medio primario para reducir la morbilidad y mortalidad asociada con la tos ferina, mediante la prevención de la enfermedad o reducción de su gravedad; sin embargo, la efectividad de cualquier vacuna depende, en mayor medida, de su aceptación por parte de la población a vacunar.

Varios autores han reportado que la educación del público y del consejo de los profesionales de la salud es un componente decisivo para incrementar la cobertura de vacunación entre las personas. El aumento en los porcentajes de la vacunación descansa en una combinación de las características de la población, creencias y actitudes acerca de la inmunización y las barreras para su disponibilidad.

Con respecto a la vacuna contra *Bordetella pertussis*, Cheng y su grupo estudiaron a mujeres que durante el embarazo fueron sensibilizadas con información de la vacuna y a quienes se les ofreció este biológico en el puerperio inmediato. Mediante una encuesta se evaluó su postura y creencias ante la inmunización con la vacuna contra *Bordetella pertussis* durante el puerperio.³⁰ De 1,207 pacientes, 53% aceptaron la vacunación. De ellas, 93% consideraron que la enfermedad en los menores de seis meses es muy grave, 92.3% pensaban que la enfermedad era sumamente contagiosa, 83.4% se sentían en alto riesgo de estar expuestas a *Bordetella pertussis* y de que un niño menor de seis meses también lo estuviera y en 71% de los casos, discutieron la información de la vacunación con su médico.³⁰

CONCLUSIONES

A pesar de la alta cobertura de inmunización contra *Bordetella pertussis*, la tos ferina sigue representando un problema epidemiológico importante y una enfermedad frecuente y grave en la población pediátrica, sobre todo en lactantes menores de seis meses con vacunación no iniciada o incompleta. La transmisión de tos ferina a los lactantes por los contactos del hogar, luego de identificar a los padres y hermanos como la fuente más común de

contagio, ha sido responsable del incremento de los casos de tos ferina en esta población vulnerable, que aún no alcanza la edad para recibir su esquema de vacunación.

A pesar de que existe paso trasplacentario eficiente de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* de madres no inmunizadas o inmunizadas sólo durante la infancia, las concentraciones de anticuerpos transferidos al feto son bajas. Si bien se había recomendado la aplicación de vacuna contra *Bordetella pertussis* posparto, esta estrategia no logra proporcionar anticuerpos trasplacentarios al feto, y los transferidos a través de la lactancia comienzan a producirse al menos una semana después del nacimiento y a la vacunación. Por tal motivo, la vacunación durante el embarazo puede ser más costo-efectiva que la vacunación posparto. Es importante que los proveedores de atención de la salud que participan en el cuidado de la mujer en edad reproductiva y de las mujeres embarazadas tengan presentes las nuevas estrategias de vacunación, porque la implantación de las mismas disminuye la carga de la enfermedad por *Bordetella pertussis*, sobre todo en la población de niños menores de seis meses, en quienes la enfermedad es más grave.

REFERENCIAS

1. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005;18:326-382.
2. Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J, McIntyre L, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 11th ed. Washington: Public Health Foundation, 2009.
3. Muñoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment and prevention. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:14-19.
4. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2001;32:1691-1697.
5. Christie CD, Baltimore RJ. Pertussis in neonates. Am J Dis Child 1989;143(10):1199-1202.
6. Granström G, Sterner G, Nord CE, Granström M. Use of erythromycin to prevent pertussis in newborns of mothers with pertussis. J Infect Dis 1987;155:1210-1214.
7. Immunization, vaccines and biologicals [internet]. Ginebra (Suiza). World Health Organization, 2011 -[citado 2011, Noviembre 30]. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html>
8. Cherry J. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of pertussis in adults. Clin Infect Dis 1999; 28:S112-117.

9. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero M. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:1569-1580.
10. Anuarios de mortalidad y boletín epidemiológico [internet]. México DF, Dirección General de Epidemiología, 2009-[citado 2011, Noviembre 30]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/inicio_anuarios.html
11. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Millar CA, et al. Infant pertussis: Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-989.
12. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S104-108.
13. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-299.
14. Pérez-Miravete A, Pérez-De la Mora S. Encuesta serológica para investigar infecciones por parapertussis en México. *Salud Publica Mex* 1966;26:235-244.
15. Gutiérrez G, Ruiz-Gómez J. Seroepidemiología de diez padecimientos infecciosos en niños de la Ciudad de México: sarampión, rubéola, parotiditis, tifoidea, tos ferina, amibiasis, influenza e infecciones por adenovirus, micoplasma pneumoniae y herpes simple. *Gaceta Med Mex* 1973;105:529-541.
16. Álvarez MT, Gutiérrez G. Encuesta serológica en niños de la Ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant (Mex)* 1973;30:43-50.
17. Sapián-López LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, et al. Seroepidemiology of whooping cough in Mexico. *Salud Publica Mex* 1992;34(2):177-185.
18. Guerrero ML, Greugelman G, Moreno-Espinosa S, Ramos-Cervantes P, Casas-Muñoz A, Reyes González L, et al. Population Based Incidence of Pertussis among Junior High School Students in Mexico City, 2008-2009 Posters. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2010 Sep 12-15; Boston, Massachusetts.
19. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009;49:1086-1089.
20. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina, Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, Cherry JD, Conde González C, Gentile A, et al. Consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of *Bordetella pertussis*, and infection prevention. Expert Group on Pertussis Vaccination. *Salud Pública Mex* 2011;53:57-65.
21. Consejo Nacional de Vacunación. Manual de vacunación 2008-2009. México, DF: CONAVA 2008;405 (publicación del Gobierno Federal).
22. Lavine J, Broutin H, Harvill ET, Bjørnstad ON. Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. *Vaccine* 2010;29:11-16.
23. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I; Advisory Committee on Immunization Practices; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-37.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months-Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1424-1426.
25. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a pre pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:608-610.
26. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53(9):885-892.
27. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of Maternal Pertussis Antibodies in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S62-65.
28. Chucui TM, Monteiro JM, Lima AR, Salvador MLB, Kfoury JR, Miglino MA. A review of immune transfer by the placenta. *J Reprod Immunol* 2010;87:14-20.
29. Kuehn BM. Mothers Take Physician's Advice on Vaccines. *JAMA* 2010;304:2577-2578.
30. Cheng PJ, Huang SY, Shaw SW, Kao CC, et al. Factors influencing women's decisions regarding pertussis vaccine: A decision-making study in the Postpartum Pertussis Immunization Program of a teaching hospital in Taiwan. *Vaccine* 2010;28:5641-5647.



Falla del tratamiento conservador con metotrexato en un embarazo ectópico cervical

Arturo Molina Sosa,* Omar Calvo Aguilar,** Marco Antonio Amoroso Hernández,*** Rosa Elia Reyes Burgoa****

RESUMEN

El embarazo ectópico cervical es un fenómeno excepcional que sucede en 1 de cada 2,500 a 18,000 embarazos. La morbilidad y mortalidad son elevadas pero pueden disminuirse con el diagnóstico temprano mediante ecografía. Hasta ahora, las series de casos reportados indican que el mejor tratamiento es el conservador farmacológico con metotrexato. El caso que aquí se reporta muestra la falla del tratamiento conservador y la decisión de extirpar el útero grávido. El reporte de patología corroboró los diagnósticos.

Palabras clave: embarazo ectópico, embarazo ectópico cervical, metotrexato, tratamiento conservador.

ABSTRACT

Cervical ectopic pregnancy is a rare condition that occurs in 1 in 2500 to 18,000 pregnancies, is associated with high morbidity and mortality can be reduced by early diagnosis through ultrasound and in this time series of reported cases indicate that the best method of treatment is the drug conservatively with methotrexate. This case is presented to show a failure of conservative treatment and decision making removal of the gravid uterus with subsequent pathology report confirming diagnosis.

Key words: ectopic pregnancy, cervical ectopic pregnancy, methotrexate, conservative management.

RÉSUMÉ

Col de l'utérus grossesse extra-utérine est un phénomène rare qui se produit dans 1 cas sur 2.500 à 18.000 grossesses. Morbidité et la mortalité sont élevés, mais peut être réduit avec un diagnostic précoce par échographie. Jusqu'à présent, la série de rapports de cas suggèrent le meilleur traitement est méthotrexate conservatrice. Le cas présenté ici montre l'échec du traitement conservateur et la décision de retirer l'utérus grávido que les diagnostics corrobó rapport de pathologie.

Mots clés: grossesse extra-utérine, col de l'utérus grossesse extra-utérine, le méthotrexate, le traitement conservateur

RESUMO

Gravidez ectópica cervical é um fenômeno raro que ocorre em 1 em 2500 para 18,000 gestações. Morbidade e mortalidade são altos, mas pode ser reduzido com o diagnóstico precoce por ultra-sonografia. Até agora, a série de relatos de caso sugerem o melhor tratamento é conservador medicamento metotrexato. O caso relatado mostra o fracasso do tratamento conservador, ea decisão de remover o útero grávido que corrobó diagnósticos relatório de patologia.

Palavras-chave: gravidez ectópica, gravidez ectópica cervical, o metotrexato, o tratamento conservador

* Director del Hospital Molina, Oaxaca.

** Médico ginecoobstetra con subespecialidad en Medicina Materno Fetal.

*** Médico ginecoobstetra, director del Hospital General de Tuxtepec, Oaxaca.

**** Directora del Laboratorio de Anatomía Patológica e Inmuno-histoquímica del Sureste.

Correspondencia: Dr. Arturo Molina Sosa. García Vigil 317, colonia Centro. Oaxaca 68000, Oaxaca, México. Correo electrónico: armolina@infosel.net.mx

Recibido: 16 de abril 2012. Aceptado: 19 de abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Molina-Sosa A, Calvo-Aguilar O, Amoroso-Hernández MA, Reyes-Burgoa RE. Falla del tratamiento conservador con metotrexato en un embarazo ectópico cervical. Ginecol Obstet Mex 2012;70(5):348-354.

www.nietoeditores.com.mx

El embarazo ectópico cervical es una anomalía excepcional con prevalencia de 1 caso por cada 18,000 gestaciones en los primeros años de su registro y en la actualidad de 1 caso por cada 2,500 embarazos. El incremento en la prevalencia se ha asociado con la fertilización *in vitro*, transferencia de embriones y procedimientos quirúrgicos, aunque la variación se relaciona con el país y el hospital que lo reporte. Cuando la anomalía no se identifica a tiempo y trata oportunamente, pone en riesgo la vida de la madre. A últimas fechas, debido al tratamiento farmacológico y quirúrgico conservador la mortalidad ha disminuido de manera importante.¹

El cuadro clínico depende del sitio de implantación y se manifiesta con hemorragia transvaginal de leve a grave en relación con la altura en el canal cervical. A mayor altura, más síntomas porque la erosión de los vasos sanguíneos por el trofoblasto es mayor.² El régimen terapéutico depende de las necesidades de la paciente en relación con la paridad, edad y condiciones hemodinámicas. El patrón de referencia es el metotrexato sistémico y, como segunda opción, el cerclaje con legrado cervical, además de otras opciones, como la embolización con radiología intervencionista.^{2,3}

El objetivo de esta comunicación es reportar un caso de embarazo ectópico cervical sin respuesta adecuada al tratamiento conservador farmacológico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años de edad, multipara, en el tercer embarazo, con dos cesáreas por macrosomía, con carga genética para diabetes e hipertensión. Acudió al hospital de su localidad el 12 de octubre de 2011 debido a sospecha de embarazo por ausencia de menstruación en dos ciclos. La fecha de la última menstruación fue el 14 de agosto de 2011 con prueba sérica cualitativa positiva de embarazo. En el ultrasonido pélvico se encontró un embarazo de implantación anómala de 5.2 semanas. Llegó al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Molina durante la décima primera semana de gestación por fecha de la última menstruación. La paciente refirió hemorragia transvaginal escasa, sin más datos. En la exploración dirigida los genitales se encontraron con Tanner IV, la vagina con coloración violácea. Con el espéculo vaginal el centro del cuello se encontró normal, de aproximadamente 3 cm de longitud, sin señales de hemorragia. Se solicitó la de-

terminación cuantitativa de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica (hCG). La ecografía endovaginal reportó: útero aumentado de tamaño, de forma irregular, a la altura del cuello e istmo, con dilatación importante debido a la existencia de un saco gestacional con embrión de 1.1 cm, correspondiente a 7.1 semanas, con actividad cardíaca de 136 latidos por minuto. La paciente recibió la explicación de los riesgos de su afección y de las posibilidades terapéuticas; enseguida se inició el tratamiento conservador con metotrexato. La primera cuantificación de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica fue de 1,350 UI. Se le administró la primera dosis de 1 mg por kg peso, por vía intramuscular, de metotrexato. En el seguimiento al tercer día, la nueva determinación de la hCG fue de 2,500 UI. Se decidió otra aplicación a la misma dosis más ácido fólico como rescate a 0.1 mg/kg peso por vía intravenosa. La determinación cuantitativa de hCG fue de 4,825 UI y la evaluación ecográfica mostró que el embrión medía 1.5 cm de longitud cráneo caudal para 7.6 semanas con actividad cardíaca de 175 latidos por minuto. (Figuras 2,3,4) Se administró la tercera dosis de metotrexato con factor de rescate y la evaluación de la determinación de hCG fracción beta fue de 6,200 UI. (Figura 1)

Ante la falla del tratamiento se propuso una opción terapéutica conservadora; debido a la paridad satisfecha la paciente aceptó la histerectomía total con conservación de los anexos y con ligadura preventiva de las arterias hipogástricas. Puesto que el postoperatorio transcurrió sin complicaciones, se dio de alta del hospital al tercer día, con prescripción de analgésicos. La pieza quirúrgica se envió para estudio histopatológico. Éste se reportó como: “el

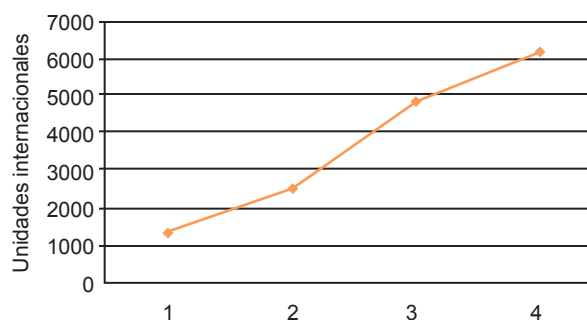


Figura 1. Cuantificación de la fracción beta de la hCG durante el tratamiento con metotrexato.

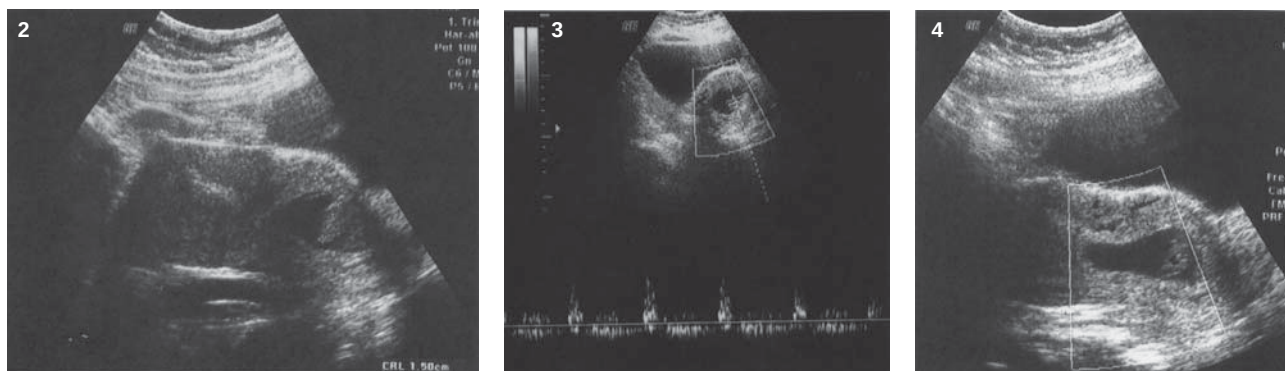


Figura 2. 3 y 4. Muestra el embrión de 1.5 cm de longitud cráneo caudal para 7.6 semanas de gestación.

diagnóstico final es: útero hipertrófico con cambios histológicos por evento gestante, cavidad endometrial libre, embarazo ectópico cervical alto o cervico-segmentario (sitio placentario ubicado en el segmento uterino inferior, saco gestacional íntegro en el orificio cervical interno), producto único de la gestación, embrión de ocho semanas (clasificación de Carnegie), cervicitis y endocervicitis crónica leve, quistes de Naboth, metaplasia escamosa madura (sic)” (Figuras 5 a 14).



Figura 5. Cérvix al corte.

DISCUSIÓN

El primer embarazo ectópico cervical diagnosticado por ultrasonido se reportó en 1978. A partir de esa fecha el diagnóstico es más frecuente y en etapas tempranas. Como criterios de diagnóstico se utilizan: saco gestacional en el orificio cervical, línea endometrial visible en el fondo uterino y engrosamiento en forma de tonel a la altura de



Figura 6. Panorámica vista anterior.

la porción ístmico cervical.^{2,4} La causa aún sigue en estudio, a pesar de que se ha relacionado con exposición a fármacos, alteraciones hormonales que impiden la correcta migración o favorecen la implantación en un sitio anómalo, los procesos infecciosos también pueden afectarlo.⁶

A partir de su descripción, hasta la fecha, se han utilizado muchos tratamientos: desde el radical mediante histerectomía total pasando por metotrexato sistémico, que se ha convertido en el patrón de referencia del tratamiento



Figura 7. Panorámica vista posterior.



Figura 8. Panorámica al corte 1.

de pacientes con embarazo ectópico, o metotrexato por vía intrasacular y tratamiento conservador con cerclaje y legrado cervical para los casos de embarazo cervical. De las diferentes opciones de atención médica,⁵ ninguna se ha propuesto como la mejor debido a los pocos casos de embarazo cervical. De los diferentes reportes que señalan que el tratamiento con metotrexato es efectivo hasta en 80 a 90% de los casos, en realidad sólo lo es cuando el embrión está muerto o cuando al esquema terapéutico se agrega cloruro de potasio. En la mayoría de los casos de embarazo ectópico cervical, a diferencia del ectópico tubario, casi todos tienen embrión vivo, lo que representa un factor de mal pronóstico para el tratamiento farmacológico. A pesar de ello hay reportes que manifiestan que este tipo de atención tiene la eficacia mencionada,⁵ con el

agregado de que en algunos reportes se sigue optando por el tratamiento radical.⁷

TH Hung y su grupo⁸ revisaron los diferentes tratamientos que se han aplicado y evaluaron los factores pronósticos de la atención médica de mujeres con embarazo ectópico cervical debido a que muchos autores, a pesar de la atención correcta, han reportado falla terapéutica que deriva en otro procedimiento quirúrgico para resolver el problema. Entre los factores más relevantes estuvo la edad gestacional mayor de nueve semanas que, para el caso aquí reportado, estaba en 7.1 al inicio del tratamiento. Otro factor de mal pronóstico es cuando se requiere más de una aplicación de metotrexato. En el caso aquí comunicado se administraron tres dosis.



Figura 9. Panorámica al corte 2.

La cuantificación de las gonadotropinas es un factor pronóstico relevante. Se consiguen mejores resultados cuando la cuantificación es menor de 10,000 UI. Los factores con una razón de ocurrencia más alta para falla terapéutica son la longitud cráneo-caudal mayor de 1 cm, y la actividad cardíaca con razón de momios de 13.33 (1.46-120.48) y de 14.29 (2.95-76.92), respectivamente. El mejor factor pronóstico para resultado terapéutico óptimo es el feto muerto agregado al tratamiento con inyección intramniótica de cloruro de potasio. Las dosis repetitivas o altas de metotrexato no mostraron mejor resultado que la dosis única o baja de esta sal. La administración sistémica del compuesto evidenció mejores resultados terapéuticos que la aplicación intramniótica. Con base en esta consideración puede manifestarse que el tratamiento proporcionado fue adecuado, con insistencia en la necesidad de aplicar



Figura 10.

cloruro de potasio para mejorar los resultados; quizá por ello el fracaso terapéutico se debió a la omisión de lo último.

En el caso que aquí se reporta hubo muy pocos factores a favor para que el resultado terapéutico fuera óptimo; sin embargo, al ser más los factores pronósticos de falla terapéutica y, sobre todo, los que tienen una razón de ocurrencia mayor para falla del tratamiento, como: longitud cráneo caudal y actividad cardíaca. A pesar de ello se decidió continuar el tratamiento conservador, para no generar mayor intervencionismo en la paciente; sin embargo, luego de la falla se optó por el método más radical que la paciente solicitó, por temor a una nueva falla terapéutica. Se ha reportado falla del tratamiento en algunos casos a pesar de disminuir las cuantificaciones de gonadotropinas en suero porque se ha visualizado el crecimiento del embrión y la actividad cardíaca, como ocurrió en caso motivo de esta comunicación.²



Figura 11.

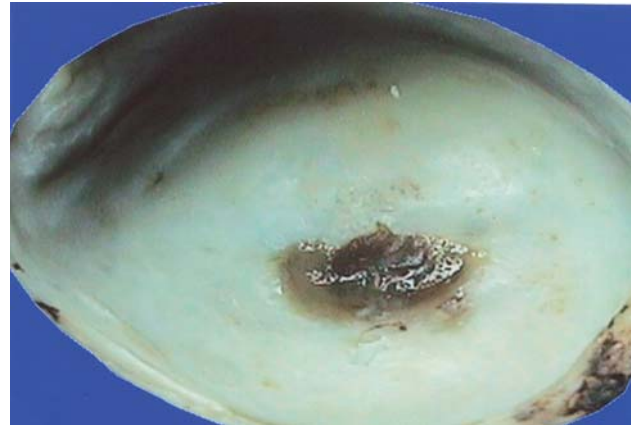


Figura 12. Acercamiento al cervix.



Figura 14.

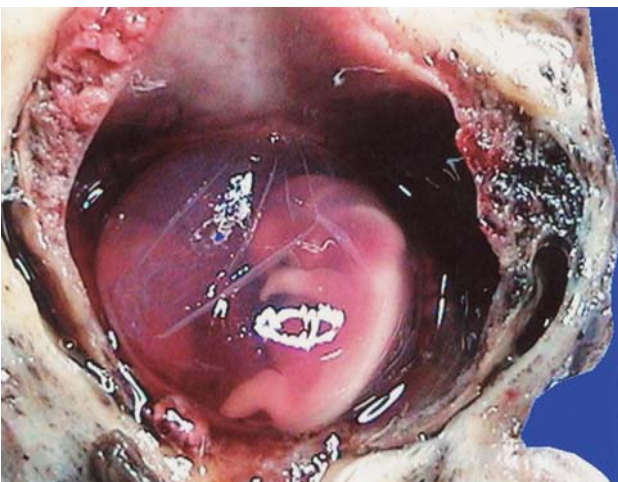


Figura 13.

CONCLUSIONES

Hasta hoy, la atención médica de las pacientes con embarazo ectópico cervical sigue basándose en las pocas revisiones existentes, sin que se haya establecido un patrón de referencia por la falta de estudios con significación estadística derivado de la baja prevalencia de esta afectación. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico conservador deben considerarse los factores pronósticos de falla terapéutica. El diagnóstico temprano sigue siendo la mejor opción para disminuir la morbilidad y mortalidad materna derivadas de este problema.

REFERENCIAS

1. Kirk E, Condous G, Haider Z, Syed A, Ojha K, Bourne T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:430-437.
2. Api O, Unal O, Api M, Ergin M, Alkan N, Kars B, et al. Ultrasonography appearance of cervical pregnancy following successful treatment with methotrexate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:845-847.
3. Mukul LV, Teal SB. Current management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:403-419.
4. Spitzer D, Steiner H, Graf A, Zajc M, Staudach A. Conservative treatment of cervical pregnancy by curettage and local prostaglandin injection. *Human Reproduction* 1997;12(4): 860-866.
5. Kim TJ, Seong SJ, Lee KJ, Lee JH, Shin JS, Lim KT, et al. Clinical outcomes of patients treated for cervical pregnancy with or without methotrexate. *J Korean Med Sci* 2004;19:848-852.
6. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:779-794.
7. Plascencia-Moncayo N, Hernández MP, Guadarrama-Sánchez R, Guerra-Becerra L, Salmón-Vélez JF, Galván-Aguilera E. Embarazo cervical. Tres casos. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(12):744-748.
8. Hung TH, Shau WY, Hasieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Human Reproduction* 1998;13(9):2636-2642.



Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revision de la bibliografía

Mario Albani-Campanario,* Gerardo Buendía-Díaz,* María de Lourdes Flores-Islas,* Carlos Maquita-Nakano,** Josefina Ochoa-Cervantes***

RESUMEN

Existen varias opciones para tratar pacientes postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis; una de ellas es la inhibición de la resorción ósea con bisfosfonatos. Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos son gastrointestinales; desde luego que puede haber otros, quizá excepcionales, pero no por ello inocuos que ponen en riesgo la función e integridad de otros sistemas o aparatos. Se reporta el caso de una paciente de 58 años de edad que tuvo un cuadro de uveítis asociado con el tratamiento con ácido zolendrónico. La importancia de este reporte estriba en que esta complicación es realmente excepcional, sobre todo asociada con este bisfosfonato en particular.

Palabras clave: uveítis, ácido zolendrónico, postmenopausia, bisfosfonatos.

ABSTRACT

There are several treatment options for postmenopausal patients suffering from osteopenia or osteoporosis; one of them being inhibition of bone resorption using bisphosphonates. The most common side effects of these drugs are of gastrointestinal nature. There are, of course, other side effects that could jeopardize the function and integrity of other organs or systems. A case of a 58-year-old patient presenting zoledronic-acid induced uveitis symptoms is reported. The importance of this paper lies in that this complication is rather exceptional, in particular if associated with the bisphosphonate in question.

Key words: uveitis, zoledronic acid, postmenopause, bisphosphonates.

RÉSUMÉ

Il y a plusieurs options pour le traitement des patientes ménopausées avec ostéopénie ou ostéoporosis, dont l'un est l'inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates. Les effets secondaires les plus courants de ces médicaments sont gastro-intestinaux, certainement il peut y avoir d'autres, peut-être exceptionnelles, mais pas qui mettent en péril la sécurité du fonctionnement et l'intégrité des autres systèmes ou dispositifs. Un cas d'un 58-year-old qui a eu une image de l'uvéite associée à un traitement avec de l'acide zolédronique. L'importance de ce rapport est que cette complication est tout à fait exceptionnelle, en particulier associée à ce bisphosphonate en particulier.

Mots-clés: uvéite, l'acide zolédronique, post-ménopausique, les bisphosphonates.

RESUMO

Existem várias opções para o tratamento de pacientes na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporosis, uma das quais é a inibição da reabsorção óssea com bisfosfonatos. Os efeitos colaterais mais comuns destes medicamentos são gastrointestinal, certamente pode haver outros, talvez excepcional, mas não que ponham em causa a função de segurança e integridade de outros sistemas ou dispositivos. Um caso de um 58-year-old que tinha um quadro de uveíte associada ao tratamento com ácido zoledrónico. A importância desse relatório é que esta complicação é bastante excepcional, especialmente associado a este bisfosfonato em particular.

Palavras-chave: uveíte, o ácido zoledrónico, na pós-menopausa, os bisfosfonatos.

* Biólogo de la Reproducción integrante de la Red Crea.

** Director Médico de la Red Crea.

*** Cirujana oftalmóloga.

Correspondencia: Dr. Mario Albani-Campanario. Managua 730, colonia Lindavista. México 07300,DF. Correo electrónico: albania@redcrea.com.mx

Recibido: enero 2012. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Albani-Campanario M, Buendía-Díaz G, Flores-Islas ML, Maquita-Nakano C, Ochoa-Cervantes J. Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revision de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):355-359.

www.nietoeditores.com.mx

Los bisfosfonatos son fármacos de gran prescripción para inhibir la resorción ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, enfermedad de Paget o hipercalcemia.¹ Sus efectos secundarios conocidos son: gastrointestinales, mialgias, artralgias, anemia y, en menor frecuencia, conjuntivitis, uveítis y escleritis.² En el caso de las consecuencias oftalmológicas están indicados la suspensión del fármaco pero sin el retiro de la medicación antiinflamatoria concomitante.^{1,2} Se reporta el caso de una paciente de 58 años de edad que resultó con uveítis secundaria a la aplicación de una dosis de 5 mg de ácido zolendrónico indicado como parte del tratamiento integral del síndrome climatérico y que también fue atendida por un médico oftalmólogo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años de edad que acudió a consulta para valoración ginecológica. Antecedentes heredofamiliares: padre y madre con hipertensión arterial crónica, madre con osteoporosis sin fracturas, tío materno con cáncer gástrico, otro tío materno con cáncer hepático. Antecedentes personales: viuda, empleada, sin toxicomanías, grupo sanguíneo AB+, histerectomía total abdominal (efectuada en el año 2003) por miomatosis uterina, fractura de cadera y brazo izquierdo por caída desde un cuarto piso, fractura de tobillo por caída desde las escaleras, síndrome depresivo tratado con clonazepam y posteriormente con levetiracetam, que sigue tomando hasta la fecha. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 12 años, actualmente en amenorrea por antecedentes quirúrgicos. El último Papanicolaou reportó: epitelio cervicovaginal con cambios inflamatorios leves. Tuvo dos embarazos que terminaron por vía vaginal, sin complicaciones, ambos hijos vivos y sanos.

En la consulta inicial del 11 de febrero del 2011 refirió síntomas vasomotores esporádicos, de intensidad leve, resequeza vaginal y cambios en el estado de ánimo; negó que tuviera otros síntomas. En la exploración física se la encontró en buenas condiciones generales, sin alteraciones cardiopulmonares, mamas sin datos de anormalidad, abdomen blando depresible, no doloroso, peristalsis, no se palparon tumores y los genitales externos se encontraron normales. En la revisión con espejo vaginal se apreció epitelio vaginal atrófico, cúpula sin alteraciones y sin leucorrea. En las extremidades no se encontraron alteraciones.

Debido a que se le diagnosticó síndrome climatérico se le prescribió extracto seco de rizoma de cimicifuga racemosa y vitamina E. Se le solicitó se hiciera una mastografía, que reportó BI-RADS 2. La densitometría mineral ósea reportó un T Score para L1-L4 de -2.1 (0.926 g/cm²) y T score para cadera de -2 (0.759 g/cm²). Con esa información se integró el diagnóstico de osteopenia. Con base en sus antecedentes familiares y de factores de riesgo para fracturas se le indicó una dosis única de ácido zolendrónico de 5 mg por vía intravenosa en infusión continua pasando los 100 mL de la solución en 15 minutos, con vigilancia médica y en un área de observación.

Ocho días después de haber recibido el ácido zolendrónico la paciente acudió al oftalmólogo debido a un dolor punzante en el ojo izquierdo, de predominio nocturno, enrojecimiento y disminución de la agudeza visual; negó que hubiera tenido secreciones oftálmicas. También refirió molestias de tipo mialgias, artralgias y fiebre incluso de 38.5°C. La revisión oftalmológica reportó que su visión era de 20/70(.)20/20 para el ojo derecho y de 20/400(.)20/70 para el ojo izquierdo. En el examen del fondo derecho, el nervio óptico se encontró sin alteraciones, sin datos inflamatorios, los vasos retinianos sin anomalías y con reflejo macular. En el segmento anterior del ojo derecho no se encontraron alteraciones. La presión intraocular fue de 16 mmHg. El examen del fondo de ojo del ojo izquierdo no fue posible realizarlo debido a la opacidad de los medios; sin embargo, en la córnea de ese globo ocular se observaron precipitados retroqueráticos pigmentarios (+--+), cámara anterior con celularidad, Tyndall (+++), flare (+++) y formación de una nata de fibrina en la pupila, acompañada de sinequias posteriores. La presión intraocular fue de 12 mmHg.

Con los datos anteriores se estableció el diagnóstico de uveítis aguda no granulomatosa anterior del ojo izquierdo, quizá secundaria al efecto medicamentoso.

Se le indicó tratamiento antiinflamatorio con 80 mg de acetato de metilprednisolona, por vía intramuscular, dosis única; además, 50 mg de prednisona por vía oral, por las mañanas, durante cinco días, con reducción progresiva de la dosis en los siguientes 10 días. También se prescribió la aplicación tópica de una gota de prednisona cada cuatro horas, una gota de atropina al 1% cada ocho horas y otra gota más de clorhidrato de moxifloxacino cada cuatro horas sólo en el ojo izquierdo.

A los cuatro días posteriores al inicio de este último esquema terapéutico la cámara anterior del ojo izquierdo se observó con restos de iris en el cristalino, secundarios a la rotura de adherencias, Tyndall (++) , flare (+++); no se visualizó fibrina en la pupila, disminuyó lo rojizo del ojo y el dolor desapareció y continuó el tratamiento indicado. Once días después la agudeza visual del ojo izquierdo fue de 20/200(.)20/50 con efecto ciclopléjico y presión intraocular de 12 mmHg.

La valoración del fondo de ojo reveló que el nervio óptico carecía de datos de edema de papila; la vasculatura no reportó alteraciones; sin embargo, el brillo macular seguía siendo muy claro como consecuencia del despulimiento del cristalino. La cámara anterior mostraba un flare de una +, escasos restos de iris en la cara anterior del cristalino, sin datos de reacción ciliar. En ese momento se suspendió la aplicación local de atropina y del clorhidrato de moxifloxacino y sólo se la dejó con 12.5 mg de prednisona durante cinco días más. Las valoraciones oftalmológicas posteriores no evidenciaron secuelas visuales aparentes debido a la remisión total del cuadro. Hasta el momento de enviar este artículo a publicación no se habían registrado recaídas.

DISCUSIÓN

El 26% de las mujeres mayores de 65 años de edad llega a padecer osteoporosis y 50% de las que tienen más de 85 años de edad. Los factores de riesgo de fracturas son: menopausia prematura, edad avanzada, baja densidad mineral ósea, fracturas previas por fragilidad, antecedentes maternos de fracturas de cadera, alto recambio óseo, tratamiento con glucocorticoides, bajo índice de masa corporal, alteraciones neuromusculares, tabaquismo, pobre agudeza visual y causas secundarias de pérdida ósea (hipertiroidismo, consumo de anticomiciales, antiácidos con aluminio, heparina, metotrexato, análogos de la GnRH e inhibidores de la aromatasas), etc.³

Los bisfosfonatos son una de las opciones farmacológicas para tratar la osteoporosis porque inhiben el crecimiento y la actividad migratoria de los osteoclastos, inducen la muerte celular y disminuyen la reabsorción ósea. La estructura molecular de estos compuestos es análoga a la de los pirofosfatos (P-O-P) pero con dos cadenas laterales (R1 y R2) unidas al núcleo C. La cadena lateral R1 determina la afinidad del compuesto al hueso

y la R2 su potencia antirresortiva. Los bisfosfonatos (ácido zolendrónico, alendronato y risedronato) contienen nitrógeno adherido a la cadena R2 que hace que aumente su potencia, de ahí que se denominen bisfosfonatos nitrogenados. Cuando los bisfosfonatos se fijan al hueso se acumulan en el mineral de hidroxiapatita, sobre todo en las regiones óseas con resorción activa. Al penetrar en los osteoclastos, los bisfosfonatos nitrogenados inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima de la vía del mavelonato-colesterol encargada de la isoprenilación de las pequeñas guanosin trifosfatasa existentes en el borde en cepillo de los osteoclastos, lo que interfiere con su adherencia a la superficie ósea que hace que disminuya la resorción y promueve la muerte celular prematura de esas células.⁴

El ácido zolendrónico se administra por vía intravenosa. Después de su aplicación aproximadamente 75% del fármaco se une al hueso, mientras que el resto se elimina por la orina. En comparación, otros fármacos de esta familia pero de administración oral tienen una biodisponibilidad de sólo 5%.⁵

La eficacia del ácido zolendrónico como tratamiento de la osteoporosis se evaluó en el estudio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly trial). En ese estudio se evaluaron 7,765 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Las pacientes se asignaron al azar a tres grupos: uno recibió ácido zolendrónico a la dosis de 5 mg durante 12 meses, otro que recibió la misma dosis durante 24 meses y al tercero se le aplicó placebo. La incidencia de fracturas vertebrales a los 36 meses fue de 3.3% para el grupo con ácido zolendrónico comparado con 10.9% del grupo placebo ($p<0.001$). Hubo 52 nuevas fracturas de cadera en el grupo con ácido zolendrónico (1.4%) comparado con 88 casos en el grupo placebo (2.5%) ($p<0.001$).⁶

Los efectos secundarios de los bisfosfonatos, en general, incluyen: reacciones de fase aguda caracterizadas por fiebre, mialgias, dolor óseo y debilidad que ocurrió en 20% de los pacientes que recibieron estos fármacos por vía intravenosa. Esos efectos son menos frecuentes cuando se administran por vía oral. La esofagitis erosiva, las ulceraciones y el sangrado esofágico son efectos secundarios de la administración oral diaria de estos fármacos. Si la infusión intravenosa de ácido zolendrónico se administra en menos de 15 minutos pueden sobrevenir efectos tóxicos renales transitorios; por eso no se recomienda la

administración de este fármaco cuando la depuración de creatinina es menor de 35 mL por minuto. Además, también puede padecerse hipocalcemia moderada que amerita la suspensión momentánea de la infusión.⁴

La osteonecrosis de la mandíbula es otra de las complicaciones asociadas con estos fármacos. Sin embargo, ésta sólo aparece, principalmente, en pacientes tratadas con ácido zolendrónico o pamidronato como parte del esquema terapéutico contra el cáncer de mama, mieloma o cáncer óseo. En estas circunstancias, la dosis utilizada es 10 a 12 veces mayor que la que se indica para tratar la osteoporosis.⁴

En un estudio realizado en veteranos de Estados Unidos se reportó la incidencia de 6.5 casos de uveítis-escleritis por cada 10,000 prescripciones de bisfosfonatos, sin diferencias significativas entre la vía de administración oral o parenteral.² El mecanismo preciso por el que se originan estos efectos secundarios se desconoce. Algunos bisfosfonatos son más propensos a causar estos efectos oftalmológicos; los bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, pamidronato y risedronato) tienen mayor propensión a desencadenar uveítis que los no nitrogenados. Esto se debe, en parte, a que este tipo de bisfosfonatos provocan la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 3) al estimular una subpoblación específica de linfocitos T (gama y delta). A pesar de esto se han reportado casos esporádicos de uveítis con bisfosfonatos no nitrogenados.⁷

La incidencia de uveítis anterior es aproximadamente de 40% en pacientes con enfermedades proinflamatorias: espondilitis anquilosante, síndrome de Behcet, psoriasis, síndrome de Reiter, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, sífilis, etc. Las pacientes que padecen estas enfermedades tienen mayor riesgo de complicaciones oftalmológicas si se tratan con bisfosfonatos.⁸ Las dos alteraciones oftalmológicas que con más frecuencia se asocian con su consumo son la conjuntivitis y la visión borrosa. Sin embargo, en algunas pacientes llega a haber un daño mayor, como la escleritis. Ésta se caracteriza por dolor intenso ocular, punzante, que empeora durante la noche. Estas complicaciones pueden ser bilaterales o unilaterales, aunque estas últimas son las más frecuentes. El inicio de los síntomas es entre dos días y dos semanas después de haber administrado el medicamento. Aunque hay reportes de inicio del cuadro tan tempranamente como en las primeras 24 horas

o tan tardíamente como un año después, con una media de 45 días. Pueden aparecer dos o más complicaciones oftalmológicas simultáneas.^{1,2}

El tratamiento de estas complicaciones no es aún lo suficientemente claro; sin embargo, se indican antiinflamatorios esteroides y no esteroides tópicos o sistémicos, junto con la suspensión del bisfosfonato administrado.^{1,7} Es necesario tomar en cuenta que las secuelas visuales que dejan en algunos pacientes pueden ser permanentes e incapacitantes, por lo que el tratamiento oportuno es decisivo.⁸

Los bisfosfonatos, como el ácido zolendrónico, son medicamentos muy útiles en el tratamiento de pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Sus efectos colaterales se han descritos en múltiples publicaciones; sin embargo, las de menor frecuencia, como la descrita en el caso de la paciente aquí reportado, pueden tomar por sorpresa al médico tratante. Hay poca experiencia en el tratamiento de la uveítis-escleritis secundarias al uso del ácido zolendrónico, de ahí la importancia de compartir este tipo de casos con la comunidad médica.

De la experiencia adquirida durante el tratamiento de esta paciente puede concluirse que los bisfosfonatos siguen siendo un recurso importante en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis asociadas con factores de riesgo para fractura; sin embargo, debe tenerse consciencia de las complicaciones frecuentes y de las excepcionales. La búsqueda intencionada de antecedentes de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias es decisiva para disminuir al mínimo los riesgos oftalmológicos. Cuando aparezcan deben diagnosticarse y tratarse oportunamente para evitar la pérdida de la visión en uno o ambos ojos.

El tratamiento está dirigido a disminuir la respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la liberación de citocinas con lo que se reduce la posterior cicatrización y se limita la pérdida de la función. En el caso aquí reportado los glucocorticoides fueron la elección con una adecuada respuesta inicial y buena evolución. El ácido zolendrónico tiene la ventaja de que su aplicación es anual, con lo que se evita que la paciente realice una serie de instrucciones precisas de manera periódica, como en el caso de los bisfosfonatos orales para evitar las complicaciones gastrointestinales. Es más potente que los otros fármacos de este tipo y, por lo tanto, las respuestas proinflamatorias pueden ser igualmente de mayor magnitud y duración.

Compartir este tipo de casos, la evolución de los mismos y su repuesta al tratamiento ayudará a otros médicos a guiar su conducta porque la información disponible en la bibliografía es escasa porque su incidencia también lo es. El tratamiento conjunto con el oftalmólogo es determinante para el éxito y para disminuir al mínimo las secuelas.

REFERENCIAS

1. Fraundeler F. Ocular side effects associated with bisphosphonates. *DrugsToday* 2003;39:829-835.
2. Dustin D, Curtis E. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a National Veteran cohort. *Retina* 2008;28:889-893.
3. Sunyeez J, Derman R. Update on the Use of Bisphosphonates in the Management of Postmenopausal Osteoporosis by Obstetricians-Gynecologists. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007;62:407-416.
4. Favus, Murray J. Bisphosphonates for Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:2027-2035.
5. Coleman R. Risk and benefits of bisphosphonates. *British Journal of Cancer* 2008;98:1736-1740.
6. Black D, Delmas P, Eastell R, et al. For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
7. Benderson D, Karakurnnel J, Kathuria S. Scleritis complicating zoledronic acid infusion. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2006;7:145-147.
8. Tay Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:47-56.



Sobrestimación del aborto inducido en Colombia y otros países latinoamericanos

Elard Koch,^{***} Miguel Bravo,^{*} Sebastián Gatica,^{*} Juan F. Stecher,^{****} Paula Aracena,^{*} Sergio Valenzuela,^{****,1} Ivonne Ahlers^{**}

RESUMEN

Hace poco, el Instituto Guttmacher estimó que en Colombia se realizan 400,400 abortos clandestinos. Por las implicaciones que este informe pudiera tener en distintas áreas de interés, se revisó en detalle el método de estimación. La metodología utilizada por el Instituto Guttmacher fue la siguiente: primero los autores estimaron las pérdidas espontáneas y los abortos a partir de la opinión de 289 sujetos en un número igual de instituciones de salud colombianas mediante la encuesta de opinión denominada "Encuestas IPS". Posteriormente, a los números obtenidos con la encuesta se les aplicó un factor multiplicador expansivo (x3, x4, x5, etc.) que también emergió de la opinión subjetiva de otros 102 entrevistados seleccionados por conveniencia. No hay datos objetivos basados en hechos vitales reales; toda la estimación se basa en números imaginarios subyacentes de opiniones. Aún como encuesta de opinión, la técnica de muestreo tuvo graves sesgos de selección en el levantamiento de la información. Con la utilización de métodos epidemiológicos de estimación válidos, objetivos y reproducibles, escogiendo los casos paradigmáticos de Chile y España como tasas estándar aplicadas a estadísticas vitales colombianas, se observó que la metodología del Instituto Guttmacher sobrestima en más de nueve veces las complicaciones hospitalarias por aborto inducido y en más de 18 veces el número total de abortos. En otros países de Latinoamérica, como Argentina, Brasil, Chile, México, Perú, Guatemala y República Dominicana, la metodología del Instituto Guttmacher también sobrestimó largamente la cifra de abortos. Estos resultados llaman a la cautela con este tipo de informes que alarman a la opinión pública.

Palabras clave: aborto, epidemiología, métodos, mortalidad materna, salud materna, series de tiempo.

ABSTRACT

Recently, the Guttmacher Institute estimated a number of 400,400 clandestine abortions for Colombia. Because of the strong implications that such brief could have in different areas of interest, a full revision of the methodology of estimation was performed. The methodology used by the Guttmacher Institute was as follows: first, the authors estimated the losses from spontaneous and induced abortions from the opinion of 289 subjects who work in an equal number of Colombian health institutions through the opinion survey entitled "Health Facilities Survey". Subsequently, an expansive multiplier (x3, x4, x5, etc.) was applied to the numbers obtained by this survey that also emerges from a subjective opinion of another 102 respondents of the "Health Professional Survey" selected by convenience. There is no objective data based on real vital events, the whole estimate is based on imaginary numbers underlying mere opinions. Even as public opinion survey, the sampling technique introduced serious selection bias in the gathering of information. Valid epidemiological methods using standardized rates, choosing the paradigmatic cases of Chile and Spain as standard populations, it was observed that Guttmacher Institute methodology overestimates more than 9 times the complications due to induced abortion in hospital discharges and more than 18 times the total number of induced abortions. In other Latin American countries where the same methodology was applied including Argentina, Brazil, Chile, Mexico, Peru, Guatemala, and Dominican Republic, the number of induced abortions was also largely overestimated. These results call for caution with this type of reports that alarm public opinion.

Key words: abortion, epidemiological methods, maternal mortality, maternal health, time series.

RÉSUMÉ

Récemment, l'Institut Guttmacher estime que 400.400 en Colombie pratiqué des avortements. Pour les implications de ce rapport pourrait avoir sur les différents domaines d'intérêt sont examinées en détail la méthode d'estimation. La méthodologie utilisée par l'Institut Guttmacher était comme suit: d'abord les auteurs ont estimé les pertes et les avortements spontanés de l'avis de 289 sujets en un nombre égal d'établissements de santé colombiennes par le sondage d'opinion appelé «les sondages IPS.» Par la suite, les nombres obtenus dans l'enquête ont répondu à un multiplicateur de large (x3, x4, x5, etc.) Est également ressorti l'opinion subjective d'un autre 102 répondants choisis par commodité. Pas de données objectives, fondées sur des événements réels, l'estimation est entièrement basé sur les nombres imaginaires qui sous-tendent les opinions. Même si l'enquête d'opinion, la technique d'échantillonnage a eu un biais de sélection sérieux dans la collecte d'informations. Avec l'utilisation de méthodes épidémiologiques pour estimer valable, objective et reproductible, en choisissant les cas paradigmatiques du Chili et l'Espagne, les taux forfaitaires appliquées aux statistiques vitales en Colombie, il a été observé que la méthode surestime l'Institut Guttmacher dans plus de neuf fois les complications hospitalières de l'avortement et induit plus de 18 fois le nombre total d'avortements. Dans d'autres pays d'Amérique latine comme l'Argentine, le Brésil, le Chili, le Mexique, le Pérou, le

Guatemala et la République dominicaine, la méthodologie de l'Institut Guttmacher aussi largement surestimé le nombre d'avortements. Ces résultats appellent à la prudence avec ce type de rapports que l'alarme du public.

Mots-clés: avortement, l'épidémiologie, les méthodes, la mortalité maternelle, la santé maternelle, les séries chronologiques.

RESUMO

Recentemente, o Instituto Guttmacher estimou que na Colômbia 400,400 abortos. Para as implicações deste relatório poderia ter sobre diferentes áreas de interesse são analisados em detalhe o método de estimação. A metodologia utilizada pelo Instituto Guttmacher foi a seguinte: primeiro, os autores estimaram as perdas e os abortos espontâneos da opinião de 289 indivíduos em igual número de instituições de saúde colombianas pela pesquisa de opinião denominada "As pesquisas de IPS." Posteriormente, os números obtidos na pesquisa responderam a um multiplicador expansiva (x3, x4, x5, etc.) Também surgiu a partir da opinião subjetiva de outros 102 entrevistados selecionados por conveniência. Não há dados objetivos baseados em eventos da vida real, a estimativa é baseada em números imaginários subjacentes opiniões. Mesmo como pesquisa de opinião pública, a técnica de amostragem teve viés de seleção sério na recolha de informação. Com o uso de métodos epidemiológicos para estimar válido, objetivo e reproduzível, escolhendo os casos paradigmáticos de Chile e Espanha como as taxas normais aplicáveis às estatísticas vitais na Colômbia, foi observado que o método superestima o Instituto Guttmacher em mais de nove vezes as complicações hospitalares de aborto e induziu mais de 18 vezes o número total de abortos. Em outros países latino-americanos como Argentina, Brasil, Chile, México, Peru, Guatemala e República Dominicana, a metodologia do Instituto Guttmacher também em grande parte superestimou o número de abortos. Estes resultados chamam para o cuidado com este tipo de relatórios que o alarme público.

Palavras-chave: epidemiologia, aborto, métodos, a mortalidade materna, saúde materna, de séries temporais.

A pesar de que en la mayor parte de Canadá, Estados Unidos y Europa se ha legalizado o despenalizado la práctica del aborto durante el primer trimestre del embarazo, los países de Sudamérica permanecen reacios a permitirlo. En general, la mayor parte de las cartas fundamentales y leyes en estos países protegen la vida que está por nacer como derecho fundamental, mismo que colisiona directa e irreconciliablemente con el aborto

provocado voluntariamente. Como puntualizan Benagiano y sus colaboradores,¹ la permisión del aborto del primer trimestre en los países europeos significó que el ser humano en sus primeras etapas de vida embrionaria *de facto* no goza del derecho, protección y reconocimiento de la persona completa; esto, a su vez, permite ir asentando la idea del embrión como una especie sub-humana, incompleta, de segunda clase y, por tanto, sujeto de instrumentación arbitraria, tal como ha ocurrido en programas de experimentación *in vitro* con células de embriones humanos. En directo contraste, un conjunto internacional de expertos, en los denominados "Artículos de San José" (Costa Rica, 19 de marzo 2011), recientemente ratificaron que la vida humana, como materia de hecho científico, comienza desde la concepción (Art. 1) y el sujeto por nacer es, por naturaleza, un ser humano con todo el derecho a la protección de sus derechos humanos inalienables. También se ratifica en el documento que no existe ningún derecho al aborto bajo la ley internacional; tampoco algún tratado de las Naciones Unidas que pueda ser citado como tal (Art. 5). Sin embargo, la preocupación por la magnitud del aborto clandestino continúa siendo un tema controversial y fuertemente politizado en Sudamérica, que sirve de "combustible" a una hoguera de encendidos y reiterados debates para legalizar el aborto en varios países de este Continente.

Hace poco, el Instituto Guttmacher, con sede en Estados Unidos, presentó un informe que intentó dar cuenta a la magnitud en Colombia del aborto inducido.³ Las princi-

* Instituto de Epidemiología Molecular (MELISA), Centro de Medicina Embrionaria y Salud Materna, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción.

** Departamento de Medicina Familiar y Atención Primaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

*** Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**** Departamento de Bioética y Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

Correspondencia: Dr. Elard Koch. Profesor Asociado. Instituto de Epidemiología Molecular (MELISA). Centro de Medicina Embrionaria y Salud Materna. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Alonso de Ribera 2850. Concepción 4030000, Chile. Correo electrónico: elardkoch@gmail.com
Recibido: noviembre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Koch E, Bravo M, Gatica S, Stecher JF, Aracena P, Valenzuela S, Ahlers I. Sobrestimación del aborto inducido en Colombia y otros países latinoamericanos. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):360-372.

www.nietoeditores.com.mx

pales conclusiones de sus autores, apoyadas en variadas estimaciones, pueden sintetizarse en que cada año ocurren alrededor de 400,400 abortos³ y que dichos hallazgos fortalecen la sólida evidencia de todas partes del mundo que el restringir legalmente el aborto, no lo elimina sino más bien lleva su práctica a la clandestinidad y la hace insegura.³ Naturalmente, una cifra de esta magnitud, que sitúa a Colombia en 1 aborto por cada 1.8 nacidos vivos, provocó la alarma en la opinión pública y la preocupación inmediata de las autoridades colombianas. Sin embargo, hasta ahora no se ha realizado una revisión crítica de la metodología de estimación utilizada, su validez, posibles fuentes de error y grado de sub o sobreestimación que ésta pudiera tener. Este artículo tiene el propósito de revisar estos aspectos desde una perspectiva epidemiológica.

Aborto y cobertura de anticoncepción en Colombia

El informe del Instituto Guttmacher comienza señalando que una alta proporción, cerca de 80%, de las mujeres colombianas en unión practicaban la anticoncepción, incluidas 73% que usaban métodos modernos; y 6% que usaban métodos tradicionales menos efectivos.³ La experiencia chilena, documentada en la bibliografía científica formal, proporciona evidencia de que un programa de anticoncepción, principalmente dirigido a mujeres postaborto, puede efectivamente reducir las hospitalizaciones por aborto clandestino y su magnitud en el tiempo,^{4,5} manteniendo su restricción legal.⁶ Más aún, en Chile la mortalidad por aborto es actualmente nula (riesgo de 1 en 2 millones de mujeres en edad fértil),⁷ incluso considerando que este país restringe por completo el aborto inducido. La reducción de la mortalidad materna ocurre en paralelo con el incremento del nivel educativo de la mujer⁸ y el acceso universal al cuidado prenatal, postnatal y a la atención profesional del parto.⁹ Esto, indefectiblemente, propone evidencia contrapuesta frente a un supuesto enlace causal entre restricción legal del aborto, magnitud del problema y salud materna. Vale decir, no necesariamente la restricción completa del aborto incrementa su magnitud y conduce al aborto inseguro en términos de morbilidad y mortalidad materna.⁷ Así, una primera crítica al informe del Instituto Guttmacher³ es que sus autores dan por sentada una relación no científicamente establecida y, por el contrario, omiten evidencia directamente contrapuesta existente en la bibliografía respecto de este tema.¹⁰

Los autores del informe observan una disminución de la tasa global de fecundidad de 2.9 en 1990 a 2.1 en la actualidad. Resulta contradictorio y difícil de comprender, por qué en Colombia, a pesar de las altas coberturas de anticoncepción, claramente mayores a las exhibidas por Chile (36% de las mujeres en edad fértil y poco más de 60% del total de mujeres en unión),¹¹ el número absoluto de abortos clandestinos supuestamente se habría incrementado 40% respecto a un estudio previo del Instituto Guttmacher que incluyó a este país,¹² cuando debería haber ocurrido lo contrario. El problema parece estar centrado en la metodología de estimación en la que se basan los autores del informe para estimar el número absoluto de abortos.

Metodología utilizada en el informe del Instituto Guttmacher

En estricto rigor epidemiológico no es posible conocer con exactitud y en forma directa el número absoluto de abortos clandestinos para así calcular, directamente, tasas, porcentajes o razones, pues al ser clandestinos, no se posee registro ni conteo estadístico fiable de ellos, lo que no implica que deba legalizarse el aborto con este fin. Sin embargo, sí es posible realizar estimaciones epidemiológicas, vale decir, utilizar otros indicadores demográficos directamente obtenidos de estadísticas vitales para así realizar estimaciones indirectas o utilizar las tasas de una población estándar conocida para conducir una extrapolación.¹³

Otra cosa muy diferente es utilizar encuestas subjetivas de opinión en un limitado número de personas e intentar utilizar esta información para cuantificar la magnitud de un problema de salud pública en un país completo. Por ejemplo, podríamos hacer preguntas como:

¿Cuántas personas sospecha usted que están infectadas por el VIH en Colombia? ¿Cuántas personas infectadas con el VIH piensa usted que existen por cada persona no infectada?

Resultaría evidente, que la cifra que emanaría de tal encuesta sería sólo una opinión sin ningún valor científico real desde el punto de vista epidemiológico como cifra estadística del hecho vital de interés (en este caso epidemia de VIH). Incluso, si llegara a ser cercana o coincidir con una cifra real obtenida por conteo estadístico objetivo, esto sería sólo coincidencia por azar. A lo sumo, si la encuesta es aplicada en una muestra aleatoria y representativa, por ejemplo de toda la población colombiana

o sus distritos, se podría hablar de la percepción que, en promedio, tiene la población colombiana respecto de la magnitud del problema del VIH, pero nunca sería un indicador del número real de infectados. Mucho menos podría utilizarse tal información para la toma de decisiones en salud pública o declarar una epidemia. El mayor o menor número de casos de VIH no se reproduce por opiniones. Sin información, lo lógico es montar un sistema de vigilancia epidemiológica nacional con notificación obligatoria de cada caso detectado.

La estimación que presenta el documento del Instituto Guttmacher se basa en un estudio reciente de Prada y sus colaboradores.¹⁴ Los autores utilizaron dos encuestas de opinión: Encuesta a Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) y Encuesta a Profesionales Conocedores del Tema. Debemos clarificar al lector desde el comienzo, que ambas encuestas no corresponden a métodos indirectos epidemiológicos que utilizan datos de hechos vitales reales de otras variables, o tasas estándar de poblaciones conocidas para hacer la estimación; sólo se trata de encuestas de opinión subjetiva, lo que desde el comienzo constituye un serio problema a considerar en el estudio base.

Encuestas a Instituciones de Salud (IPS). En la encuesta de opinión IPS, los autores aplicaron un cuestionario a 289 de un total de 1,252 instituciones prestadoras de salud colombianas para estimar cifras de pérdidas espontáneas y complicaciones por aborto. Surgen aquí dos preguntas importantes: ¿hasta qué punto estas 289 instituciones son representativas de todas las instituciones prestadoras de servicios de salud colombianas? y ¿quiénes respondieron estas encuestas de opinión y percepción del aborto? Respecto a la primera pregunta, los autores refieren:

A partir de una lista de IPS públicas y privadas proporcionada por el MPS [Ministerio de Protección Social], identificamos 1,252 instituciones con probabilidad de prestar servicios relacionados con el aborto. La proporción del total de instituciones muestreadas varió dependiendo del nivel de especialización en la prestación de servicios postaborto (clasificados según la capacidad tecnológica de la institución y de la especialización de su personal), tipo de institución (primaria, secundaria o de tercer nivel); si las IPS prestaban servicios de hospitalización o ambulatorios; y el número de IPS en una categoría en particular de la muestra (se seleccionó una alta proporción de IPS en las categorías con pocas instituciones para asegurar su representación adecuada). Seleccionamos el 100% de las 138 IPS del más alto nivel de especialización, incluidas las pocas instituciones de atención primaria y secundaria conocidas como prestadoras de atención postaborto; el 50% de las 194 IPS de nivel medio de especialización con servicios

tanto de hospitalización como ambulatorios, incluidas algunas de menor nivel de especialización con sólo servicios ambulatorios; el 10% de las 456 IPS de nivel medio de especialización con sólo servicios ambulatorios; y el 13% de las 464 IPS de bajo nivel de especialización con servicios ambulatorios, o de hospitalización o ambos. En total, seleccionamos 339 IPS (o 27% de las 1,252 en el marco de muestreo). Treinta y nueve de esas IPS resultaron no elegibles: ocho estaban duplicadas en la lista y 31 no eran elegibles debido a que estaban desocupadas o cerradas, nunca habían existido o proporcionaban solamente servicios especializados no relacionados con la atención postaborto [...] De las 300 IPS restantes, 289 (96%) participaron en la encuesta y 11 (4%) no respondieron.¹⁴

Salvo una lista de los criterios de selección, los autores no mencionan la probabilidad de prestar servicios postaborto de las instituciones, ni tampoco las razones que justifican las proporciones de una primera elección, por ejemplo, 100% de 138 IPS de alta complejidad; 50% de 194 IPS de nivel medio; 13% de 464 IPS de baja complejidad con y sin hospitalización, etcétera y luego la sucesiva exclusión que finaliza en el número de 289 instituciones seleccionadas. La representatividad de la muestra es por tanto desconocida y parece mejor ajustada a un muestreo por conveniencia.

Respecto a la segunda pregunta, en la página 4 de la sección metodológica se declara:

El cuestionario fue contestado por el profesional de salud con mayores conocimientos sobre la prestación de servicios postaborto de la institución, en la mayoría de los casos los jefes del departamento de los servicios de obstetricia y ginecología, o bien el profesional que seguía en jerarquía. Se preguntó a las personas entrevistadas si su institución proporcionaba tratamiento a complicaciones de aborto (espontáneo o inducido); en caso afirmativo, se les pidió proporcionar el número total de mujeres que recibieron atención postaborto como paciente hospitalizada o ambulatoria en un mes típico, así como el número de mujeres tratadas el mes anterior. Preguntar a los encuestados acerca de estos dos periodos aumenta las probabilidades de recordar con precisión y de captar la variación mensual. Los dos números se promediaron y multiplicaron por 12 para producir una estimación para el año calendario.¹⁴

Cómo y en qué forma los autores evaluaron y determinaron quién era la persona con mayores conocimientos no aparece informado en el artículo. La dirección de un servicio o la mayor jerarquía administrativa no está necesariamente ligada al mayor conocimiento médico. Por lo tanto, sólo podemos asumir que la encuesta de opinión IPS incluyó 289 personas en 289 instituciones.¹⁴ Las cifras de pérdidas espontáneas y complicaciones de abortos derivadas de esta encuesta, están basadas en la percepción o recordatorio de la persona entrevistada o en valores incompletos observados o recordados en el curso de un mes por esta persona.

Con base en la encuesta IPS, los autores estimaron para 2008 un total de 115,325 mujeres atendidas por cualquier forma de aborto. Luego, refieren que de ese total, 21,989 correspondieron a pérdidas espontáneas, calculado bajo el supuesto que la proporción de mujeres que tenían un aborto espontáneo y recibieron tratamiento en una IPS es igual a la proporción de mujeres que dan a luz en una IPS.¹⁴ Esta asunción no ha sido demostrada por ningún estudio científico. La diferencia entre estos dos números supuestos, 93,336 representa el número de complicaciones por aborto atendidas en las instituciones de salud colombianas. Si estos números fueran válidos, significaría que en Colombia se hospitalizan 4.2 mujeres por aborto inducido por cada mujer que se hospitaliza por una pérdida espontánea clínica al año (81% aborto inducido vs 19% pérdida espontánea). Como se discute más adelante, los nacidos vivos y las pérdidas espontáneas están en una relación de probabilidad biológica,^{15,16,17} de manera que al conocer los nacidos vivos de una población pueden estimarse los embarazos esperados y las pérdidas espontáneas esperadas para contrastar directamente la validez de las cifras estimadas por el Instituto Guttmacher.

Encuesta a profesionales conocedores del tema

Se trata de un cuestionario que los autores aplicaron a 102 sujetos mediante un muestreo por conveniencia o intención, para indagar percepciones del aborto y calcular así un factor multiplicador expansivo. No se refiere a las instituciones a las que pertenecen, ni se proporciona información sobre el método de selección de estos profesionales, sólo se menciona:

Estas personas tenían su lugar de residencia en cuatro de las cinco principales regiones incluidas en nuestro análisis. Aunque casi todos los profesionales entrevistados trabajaban en áreas urbanas, nos aseguramos de tener suficiente representación de personas expertas con experiencia de trabajo en áreas rurales.¹⁴

El artículo de Prada y su grupo¹⁴ tampoco enumera por completo las profesiones incluidas, pero el informe del Instituto Guttmacher (página 8)³ proporciona algunos antecedentes:

Cuarenta y siete de los encuestados eran proveedores de servicios médicos dedicados a la consulta en el sector público y el privado; y 55 eran profesionales de otros campos, entre ellos investigadores, analistas de políticas y defensoras de los derechos. El equipo de la encuesta se esforzó por incluir a suficientes expertos que estuvieran familiarizados con el contexto del aborto en áreas rurales.³

Surge aquí una pregunta importante: ¿son éstos 102 profesionales representativos de la opinión de los profesionales colombianos? Si bien cualquier número derivado de una encuesta de opinión subjetiva es irrelevante para cuantificar estadísticamente un fenómeno epidemiológico o hecho vital real, al menos, para ser válida como encuesta de opinión pública, debería informar cómo se seleccionaron los sujetos y si el tamaño de muestra es suficiente para representar a la población de profesionales médicos y no médicos de Colombia. Por ejemplo, un senador podría aplicar una encuesta para medir el nivel de aprobación a su gestión en 102 sujetos miembros de su partido y obtener 90% de aprobación. Sus detractores podrían aplicar otra encuesta a otros 102 miembros del partido político contrario y obtener sólo 10% de aprobación al mismo senador. En ambos ejemplos la encuesta estaría gravemente sesgada por la selección de los sujetos.

Pero existen otros problemas metodológicos. No sólo las cifras hospitalarias de abortos espontáneos e inducidos están basadas en supuestos que parecen estar en el imaginario u opinión de los 289 sujetos entrevistados en las encuestas IPS, sino que además, fueron expandidos por un factor de multiplicación, que varió entre 3.29 y 5.29 y que se basa en la opinión de 102 entrevistados,¹⁴ bajo supuestos especulativos que no cuentan con ninguna evidencia científica que valide su utilización. Por ejemplo:

[es] necesario calcular un multiplicador y aplicarlo al número de casos postaborto tratados en instituciones de salud, con el fin de estimar el número total de mujeres que tuvieron un aborto inducido. Como regla general, mientras más seguros sean los servicios de aborto en una región, más alto será el multiplicador, porque una menor proporción de todas las mujeres que tienen un aborto va a requerir tratamiento médico debido a complicaciones. El multiplicador también se ve afectado por el nivel de acceso de las mujeres a las IPS. Si se puede llegar fácilmente a las instituciones, la proporción de mujeres con complicaciones que reciben tratamiento será más alta; en contraste, en las áreas pobres o en las que no cuentan con un número suficiente de IPS, una menor proporción de mujeres con complicaciones serias podrá obtener tratamiento. Obtuvimos los datos necesarios para estimar el multiplicador de la encuesta a profesionales.¹⁴

En síntesis, para llegar a la cifra de 400,400 abortos, primero se estimaron las pérdidas espontáneas y abortos a partir de la opinión de 289 sujetos que laboran en un número igual de instituciones de salud colombianas a través de las encuestas IPS. Posteriormente, a los números obtenidos, se les aplicó un factor multiplicador expansivo (x 3, x 4, x 5, etc.) que también emerge de la opinión

subjetiva de otros 102 entrevistados. No hay datos objetivos basados en hechos vitales reales; toda la estimación se basa en números subyacentes a opiniones, a pesar de que los autores se refieren a las cifras como estimaciones indirectas con base en una serie de argumentos retóricos bajo la forma de refinados ajustes o correcciones que, en su mayoría, son factores porcentuales o probabilidades imaginarias que emergen de otras opiniones de los mismos entrevistados.¹⁴ Por ejemplo, en la sección metodológica los autores señalan:

Se pidió a las personas entrevistadas que hicieran varias estimaciones: la distribución porcentual de mujeres que tienen abortos inducidos según el tipo de proveedor de servicios de aborto; las proporciones de mujeres que tienen probabilidad de sufrir complicaciones que requieren atención médica, también por tipo de proveedor de aborto; y la probabilidad de que las mujeres que tienen complicaciones reciban atención médica en una IPS. Las categorías de proveedores de servicios incluyeron a los médicos (tanto obstetras/ginecólogos como médicos generales); enfermeras y parteras capacitadas; farmacéuticos; proveedores no capacitados (principalmente parteras tradicionales); y las propias mujeres. También se añadió una categoría adicional para el misoprostol (sin importar su fuente o proveedor).¹⁴

Lo anterior, implica no sólo preguntar directamente por probabilidades imaginarias, sino realizar correcciones de opiniones sobre la base de otras opiniones de los mismos entrevistados, lo que resulta desconcertante, pues la validez no puede ser establecida al no existir un componente objetivo externo conocido que actúe como criterio estándar de comparación o corrección.

Estimación epidemiológica de egresos por aborto

En epidemiología existen métodos válidos, reproducibles y ampliamente utilizados para hacer estimaciones de incidencia y prevalencia. Cuando se desconoce un cierto fenómeno o hecho vital en una población, pero al mismo tiempo se cuenta con algunos indicadores confiables de estadísticas vitales, es posible realizar una estimación utilizando tasas o razones de incidencia desde poblaciones conocidas.¹³ Si bien seguirán siendo estimaciones, al menos se obtendrá una medida dentro de lo empíricamente posible, bajo la asunción que la tendencia en Colombia siguiera las tendencias observadas en las poblaciones estándar escogidas.

Egresos hospitalarios por aborto

Para estimar la posible tendencia de egresos hospitalarios por aborto esperados en Colombia, utilizamos un proce-

dimiento de ajuste epidemiológico indirecto, aplicando al registro oficial de nacidos vivos en Colombia proporcionado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), las razones de egresos hospitalarios observadas en la población chilena extraídas de los anuarios publicados por el Ministerio de Salud (MINSAL) de ese país. Es necesario recalcar que las probabilidades biológicas de concepción, embarazo y pérdida espontánea son hoy conocidas, están relacionadas entre sí y tienden a ser relativamente similares entre poblaciones.^{15,16,17}

Chile se escogió como población estándar por dos razones. Primero, se trata de un país Latinoamericano que también restringe el aborto para salvaguardar la vida del que está por nacer. Segundo, este país pertenece al grupo A de registro de estadísticas vitales, lo que significa que posee un sistema de registro oficial de estadísticas vitales de alta calidad,¹⁸ similar al de países desarrollados.¹⁹ El registro de egresos hospitalarios utilizando los códigos internacionales de enfermedades, es rutinario en Chile desde 1950 y cada año la autoridad sanitaria edita y publica un anuario detallado, que incluye todos los egresos obstétricos, incluyendo los diagnósticos asociados con el aborto, sean estos espontáneos o no. En la Figura 1 (A y B) se observa la tendencia en la mortalidad por aborto con base en las estadísticas oficiales chilenas. En 1989 se derogó la ley que permitía el aborto terapéutico. Los embarazos con riesgo para la vida de la madre se consideran dentro del margen de situaciones que puede y debe resolver la ética médica.²⁰ Es interesante que después de haberse derogado la ley, no sólo la mortalidad materna continuó su tendencia a la baja, sino que además la mortalidad por aborto se redujo de 13.7 a 1.7 por 100,000 nacidos vivos. Al considerar la tasa de mortalidad por aborto no especificado (código O06, CIE-10), el riesgo actual es 0.045 o 1 muerte en dos millones de mujeres en edad fértil, similar riesgo de muerte por embarazo ectópico (código O00, CIE-10).

En el Cuadro 1 se realiza una estimación para diez años, desde 1998 a 2008. Se han utilizado parsimónicamente como estándar las razones entre nacidos vivos observados y egresos por aborto observadas en Chile. En Colombia podría haber variado entre 84,824 y 105,19 egresos hospitalarios por cualquier tipo de aborto entre 1998 y 2008.

Egresos por aborto espontáneo

Las probabilidades de concepción viable, embarazo terminado en nacido vivo y pérdidas espontáneas están

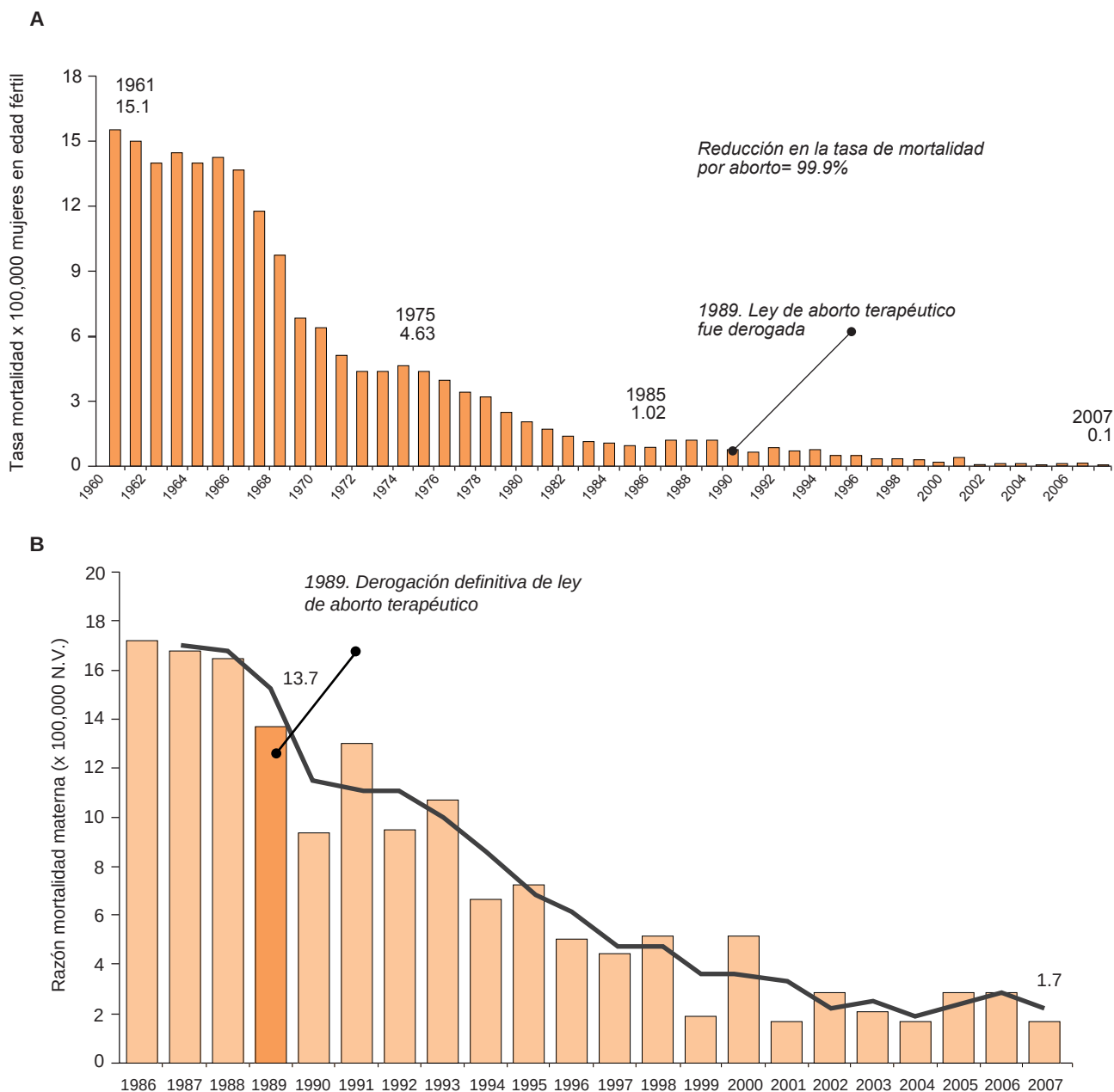


Figura 1. Tasa de mortalidad por aborto en Chile entre 1960 y 2007 (A) y razón de mortalidad materna por aborto entre 1986 y 2007 (B) elaboradas a través de los anuarios oficiales publicados ininterrumpidamente por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en Chile.

entre sí en una relación biológica. Entre los diversos estudios al respecto, Wilcox y su grupo¹⁵ establecieron dichas probabilidades corroboradas en estudios epidemiológicos subsiguientes.^{16,17} Así, es posible estimar el número de pérdidas espontáneas esperadas para un núme-

ro conocido de nacidos vivos observados. Por ejemplo, consideraremos el número de nacidos vivos de Chile y Colombia para el año 2008, ambos basados en registros de estadísticas vitales oficiales. La primera pregunta a responder es: cuántas concepciones biológicas viables,

Cuadro 1. Egresos hospitalarios por aborto estimados para Colombia entre 1998 y 2008 a partir de las razones observadas en Chile para el mismo período de tiempo

Año	No. N.V. observados Chile	No. Egresos aborto* observados Chile	Razón x1000 N.V. Chile	No. N.V. observados Colombia	No. Egresos aborto esperados Colombia**
1998	261,802	30,801	117.65	720,984	84,824
1999	254,096	30,200	118.85	746,194	88,687
2000	252,155	30,146	119.55	752,834	90,004
2001	248,651	34,479	138.66	724,319	100,437
2002	241,027	34,968	145.08	700,455	101,621
2003	236,223	33,490	141.77	710,702	100,758
2004	232,588	33,835	145.47	723,099	105,191
2005	232,092	33,184	142.98	719,968	102,939
2006	233,104	33,145	142.19	714,450	101,587
2007	242,054	32,532	134.40	709,253	95,323
2008	246,581	33,428	135.57	715,453	96,991

* Se refiere a todos los egresos hospitalarios considerando los códigos 000 a 0089 del Código Internacional de Enfermedades (CIE), décima versión.

** Se obtiene como producto de la tasa estándar de cada año (en este caso la razón x 1,000 nacidos vivos observada en Chile) por los nacidos vivos observados en Colombia.

definida como aquella que logra implantación,¹⁵ son necesarias para obtener dichas cifras. La probabilidad máxima de una concepción viable a partir del estudio de Wilcox es 0.33. Los nacidos vivos representan 0.66 del total de dichas concepciones viables, las pérdidas espontáneas clínicas 0.08 y las pérdidas imperceptibles antes de las seis semanas 0.25 en promedio. El número de nacidos vivos el año 2008 en Chile fue de 246,581. Podemos estimar que el número de concepciones viables necesarias para obtener estos 246,581 embarazos con resultado de nacido vivo es:

Número de concepciones viables = $246,581 / 0.66 = 373,607$

El número de pérdidas clínicas que se esperan (abortos espontáneos después de las seis semanas que requieren atención médica) se calcula como:

Número de pérdidas espontáneas = $373,607 * 0.08 = 29,888$

Luego, utilizando probabilidades biológicas máximas como promedio para la población, se estima que para 246,581 nacidos vivos observados en Chile en el año 2008, deberían producirse 29,888 egresos hospitalarios por pérdidas espontáneas. Los egresos hospitalarios observados por cualquier tipo de aborto fueron ese año 33,428. Es posible sospechar, entonces, que la diferencia o residuo en exceso entre casos observados y esperados,

no se deba a complicaciones de pérdidas espontáneas sino a complicaciones de abortos inducidos.

Residuo = $33,428 - 29,888 = 3,540$

Es decir que del total de egresos hospitalarios por aborto observados en Chile el año 2008, 10.6% podrían estar relacionados con complicaciones por abortos inducidos y 89.4% por pérdidas espontáneas. Realizando similares estimaciones epidemiológicas con base en el registro oficial de nacidos vivos en Colombia para el año 2008, los resultados son:

Número de concepciones viables = $715,453 / 0.66 = 1,084,019$

Número de pérdidas espontáneas = $1,084,019 * 0.08 = 86,721$

Residuo = $96,991 - 86,721 = 10,270$

En suma, la mayor parte de los egresos hospitalarios por aborto están relacionados con pérdidas espontáneas y una fracción cercana a 11% provendría de complicaciones por abortos inducidos. Prada y sus colaboradores, utilizando el complejo modelo de encuestas de opinión,¹⁴ que puede pasar inadvertido para quien no es experto en el área, estimaron un cifra total de egresos por aborto de 115,325, de los que según una serie de supuestos especulativos, sin evidencia científica alguna de su validez, más de 80% ($n = 93,336$) se debería a complicaciones de abortos provocados. A la luz de los métodos epidemiológicos utilizados

aquí expuestos, la cifra estimada por estos autores está más allá de lo empíricamente posible, sobreestimando nueve veces la proporción de complicaciones por aborto inducido en los egresos hospitalarios.

Estimación epidemiológica de abortos inducidos

La estimación epidemiológica del número de abortos inducidos es más compleja. En primer lugar debe escogerse una población estándar con estadísticas completas. Como el aborto está prohibido en los países sudamericanos, no existe un conteo estadístico capaz de proporcionar una tasa estándar fiable. Sin embargo, es posible recurrir a poblaciones que llevan registro de los abortos inducidos desde su legalización o despenalización. En este contexto, el caso de España nos parece, con la debida cautela, el caso más cercano a lo apropiado para realizar las estimaciones.

El caso español ofrece algunas ventajas para ser utilizado como una población estándar e intentar aproximarse a lo que podría estar ocurriendo y podría ocurrir en países latinoamericanos tras la legalización o despenalización del aborto. Posterior a la despenalización del aborto en la Ley Orgánica 9/1985 el 5 de julio de 1985, una Orden del Ministerio de Sanidad y Política Social del 16 de junio de 1986, estableció la obligatoriedad de notificación de los abortos provocados mediante un formulario oficial.²¹ La primera estadística de un año completo del Ministerio es, por tanto, la de 1987 y en ella se recogen 16,766 abortos inducidos notificados desde 29 centros. En la Figura 2 se puede apreciar la evolución del número absoluto de abortos entre 1987 y 2008. Quizá la cantidad de abortos se incrementa continuamente año por año durante el periodo revisado, alcanzando la cifra de 115,812 abortos luego de 22 años de aborto despenalizado. En la Figura 3 se observan las tasas por 1,000 mujeres en edad fértil por grupos de edad.

El caso español provee una fuente de datos interesante, pues el primer año (1987) desde la despenalización, puede utilizarse como una tasa estándar en año 0, vale decir, un punto de referencia antes y después de su legalización que representaría el número más cercano a los abortos clandestinos que estaban siendo conducidos en España antes de ser permitido legalmente.

Para propósitos de estimación epidemiológica e interpretación utilizaremos la tasa de abortos por 1,000 mujeres en edad fértil. El año 1987 español será el año 0, por ejemplo, representará el año actual con prohibición del

aborto en Colombia. Los años posteriores representarán un escenario epidemiológico teórico con aborto despenalizado según lo observado en la población española. Así, se obtiene no sólo una estimación epidemiológica del posible número de abortos clandestinos que estarían ocurriendo actualmente, sino que también una idea del número absoluto de abortos que se podría esperar en los años posteriores a su despenalización si Colombia siguiera un patrón similar al de la población española. Se utilizan aquí las proyecciones de población femenina en edad fértil colombiana (15-44 años) provistas por el DANE. La población femenina en edad fértil de España se obtuvo directamente consultando la base de datos del Eurostat.²²

En el Cuadro 2 se presentan los datos y el cálculo del número de abortos. La primera cifra del año 0 representa el número estimado de abortos provocados en Colombia ($n = 21,978$ abortos) bajo la asunción de un modelo similar al de España. Esta cifra representaría la actual cantidad de abortos clandestinos que estarían ocurriendo en Colombia o, más exactamente, el número total de abortos esperados luego de un año de la despenalización del aborto en ese país. La supuesta cifra de 400,400 abortos estimada e informada por el GI, representa más de 18 veces la magnitud que ha sido estimada a través de la aplicación de la tasa observada en España. Incluso si se recurriera a la cifra estimada para el último año de la serie, que supondría la magnitud del aborto en Colombia luego de 22 años de transcurrida la despenalización en similar forma que España, la cifra sería 150,375 abortos inducidos. En ese peor escenario, que es el menos probable para considerarlo como situación actual, aún el informe del GI sobrestimaría el número de abortos inducidos 2.7 veces.

Es necesario llamar a la cautela, pues los ejercicios realizados aún son estimaciones epidemiológicas sometidas a error, debido a las diferencias propias de la conducta reproductiva entre las naciones. Por ejemplo, España puede considerarse una sociedad más liberal en esta materia, sobrestimando al aplicar sus tasas a la sociedad Colombiana. Además, sólo se han aplicado parsimónicamente las tasas brutas y no específicas por edad para corregir por diferencias de composición demográfica. Sin embargo, esta vez, las cifras no están basadas en encuestas de opinión subjetiva como propone la metodología utilizada por el GI, sino basadas en métodos objetivos bien conocidos, reproducibles y válidos en epidemiología, utilizando exclusivamente estadísticas de hechos vitales reales que

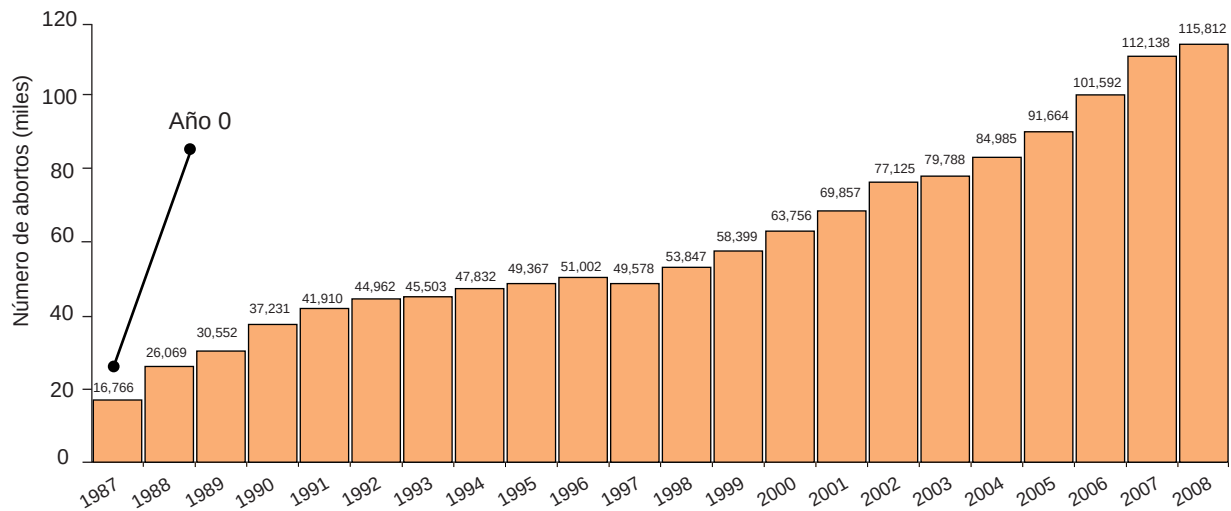


Figura 2. Evolución del número absoluto de abortos inducidos en España, 1987-2008, elaborado a partir de los datos oficiales publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social español.²¹ El año 0 (1987) representa el primer año de registro completo de abortos inducidos luego de que fuera permitido legalmente en España en 1985. Puede ser considerado como la cifra de abortos clandestinos (16,766) que estaba ocurriendo en España antes de ser permitido.

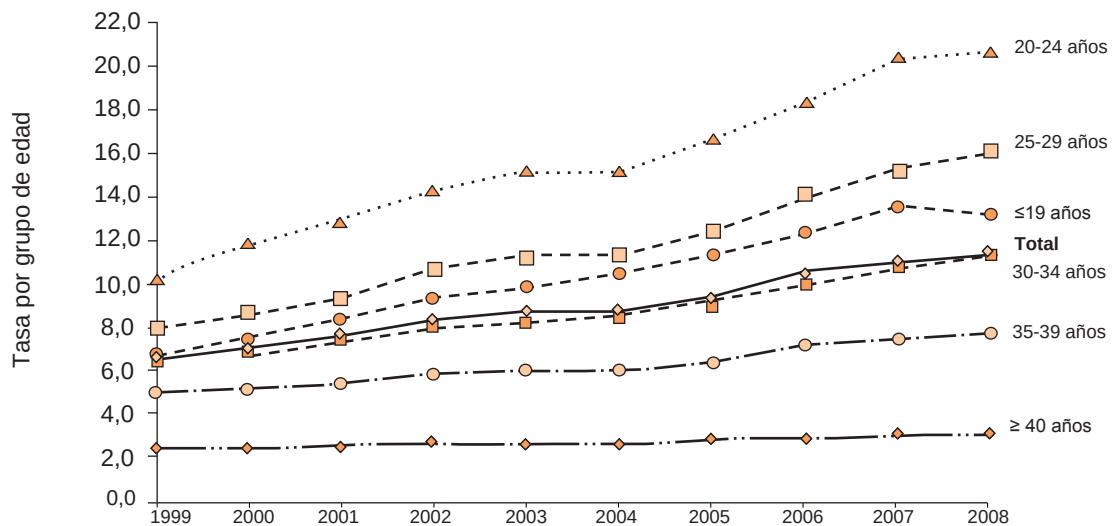


Figura 3. Tendencia del aborto inducido (tasa por 1,000 mujeres en edad fértil) en España por grupos de edad, 1999-2008.²¹

permiten aportar una medida dentro de lo empíricamente posible.

DISCUSIÓN

Una revisión detallada de la metodología utilizada por autores del GI para estimar la cifra de abortos y embarazos no deseados en Colombia^{3,14}, da cuenta que ésta se basa exclusivamente en dos encuestas de opinión subjetiva. No

incorpora estadísticas de hechos vitales reales, ni tampoco algún método epidemiológico válido y reproducible para las estimaciones que presenta. Una cuestión aún más sorprendente y desconcertante a la vez, es que estas encuestas de opinión no sólo no preguntaron por un hecho discreto y categórico sino, por números, proporciones o probabilidades que están en el imaginario de las personas entrevistadas. Tampoco se utilizaron muestras aleatorias de poblaciones o individuos; éstas se realizaron a un nú-

Cuadro 2. Estimación y proyección de abortos inducidos en Colombia bajo el supuesto de eventual despenalización. Se aplican las tasas observadas en España, utilizada como población estándar

Año	Año observado España	Pob. fértil España	Abortos observados España	Tasa × 1000	Año Teórico Colombia	Pob. fértil Colombia	Abortos esperados Colombia*
0	1987	8,283,894	16,766	2.02	2012	10,858,914	21,978
1	1988	8,371,969	26,069	3.11	2013	10,945,052	34,081
2	1989	8,462,615	30,552	3.61	2014	11,031,305	39,826
3	1990	8,549,581	37,231	4.35	2015	11,120,227	48,425
4	1991	8,628,395	41,910	4.86	2016	11,209,482	54,447
5	1992	8,718,854	44,962	5.16	2017	11,302,998	58,288
6	1993	8,799,918	45,503	5.17	2018	11,397,838	58,936
7	1994	8,873,961	47,832	5.39	2019	11,490,287	61,934
8	1995	8,934,768	49,367	5.53	2020	11,577,200	63,967
9	1996	8,981,526	51,002	5.68	2021	11,663,338	66,231
10	1997	9,020,997	49,578	5.50	2022	11,749,591	64,574
11	1998	9,050,705	53,847	5.95	2023	11,838,513	70,433
12	1999	9,084,437	58,399	6.43	2024	11,927,768	76,677
13	2000	9,122,945	63,756	6.99	2025	12,021,284	84,011
14	2001	9,206,007	69,857	7.59	2026	12,113,733	91,921
15	2002	9,281,781	77,125	8.31	2027	12,200,646	101,379
16	2003	9,394,625	79,788	8.49	2028	12,291,167	104,388
17	2004	9,485,822	84,985	8.96	2029	12,384,683	110,956
18	2005	9,566,321	91,664	9.58	2030	12,479,523	119,578
19	2006	9,647,001	101,592	10.53	2031	12,571,972	132,395
20	2007	9,718,271	112,138	11.54	2032	12,658,885	146,069
21	2008	9,819,004	115,812	11.79	2033	12,749,407	150,375

* Resulta de la multiplicación de la tasa española por la población femenina en edad fértil de Colombia dividida por el amplificador.

mero muy restringido de personas y con una metodología difusa, con varios cabos sueltos en cuanto a la selección de las unidades muestrales. Aún como encuesta de opinión pública, su validez es seriamente cuestionable, pues el levantamiento de la información está gravemente sesgado por la selección de un limitado número de sujetos en un muestreo por conveniencia que no es representativo de la población colombiana. Salvo la elegancia con la que está presentado el informe del GI³ y la compleja retórica científica en la redacción del artículo en el que se basa,¹⁴ incorporando una adecuada serie de ajustes o correcciones basados mayoritariamente en las opiniones de los mismos sujetos entrevistados, los números y estadísticas presentadas no poseen validez científica y epidemiológica objetiva para la población colombiana.

Aplicando métodos epidemiológicos de estimación válidos y reproducibles¹², utilizando tasas de poblaciones estándar y escogiendo los casos paradigmáticos de Chile y

España extrapolados a las estadísticas vitales colombianas, se observó que la metodología del GI puede sobrestimar más de 9 veces las complicaciones debido al aborto provocado en los egresos hospitalarios y más de 18 veces el número total de abortos inducidos. Similar metodología fue utilizada en la década de 1990 en informes para varios países latinoamericanos como Brasil, Chile, Colombia, República Dominicana y Perú¹². Otros informes más recientes han incluido Argentina²³, México¹⁴ y Guatemala²⁵. En todos estos países se han estimado abultadas cifras de abortos clandestinos que están más allá de lo empíricamente posible. En el caso de la Ciudad de México, investigadores del GI llegaron a estimar entre 725,070 y 1,024,424 abortos por año previo a su despenalización (24 abril 2007).²⁴ Sin embargo, según una fuente no oficial,²⁶ el número de abortos inducidos legalmente el año 2010 alcanzó la cifra de 16,945, aunque esta cifra debe considerarse con cautela pues es incompleta al no existir conteo y

registro oficial obligatorio. De acuerdo con una revisión de Gayón-Vera¹⁰ no existió evidencia científica que apoyara las razones esgrimidas para despenalizar el aborto en la Ciudad de México. En consecuencia, con la cifra anterior, el GI habría sobrestimado en más de 40 veces la magnitud del aborto inducido. En el Cuadro 3 se presenta el nivel de sobrestimación calculado para México y otros seis países de Latinoamérica con la misma metodología utilizada en el caso de Colombia.

Puesto que el aborto es un tema de gran controversia en diversos ámbitos y que colisiona directamente con el derecho a la vida del ser humano que está por nacer, aún salvaguardado en Sudamérica y a diferencia de Norteamérica y la mayoría de los países europeos de occidente, es recomendable considerar con extrema cautela los informes que pretenden dar cuenta de la magnitud del aborto utilizando metodologías similares^{12,23,24,25,27} a la revisada en este trabajo.^{3,14} Las abultadas y cuestionables cifras de dichos informes, sin duda alarman a la opinión pública, quizá facilitando o favoreciendo unívocamente a una

agenda ideológica que busca la despenalización del aborto, apelando a la magnitud del mismo cuando es ilegal.

Finalmente, es necesario notar que hasta hoy no existe evidencia directa de una relación causal entre prohibición del aborto, magnitud del problema y mortalidad materna.¹⁰ Por el contrario, el caso paradigmático de Chile,⁷ con el mejor índice de salud materna en Latinoamérica, prohibición del aborto y nula mortalidad por esta causa, invita a la reflexión. Los datos provenientes de este país, proporcionan evidencia para plantear que la restricción del aborto, junto con las adecuadas políticas sociales y de salud, pueden ser efectiva para proteger simultáneamente la maternidad y la vida del ser humano por nacer. Si bien la restricción legal no elimina del todo el problema del aborto inducido, parece una medida eficaz para alcanzar y mantener cifras endémicas en el tiempo, sustancialmente más bajas que las observadas en los países desarrollados que lo han liberalizado. Por el contrario, el caso paradigmático de España ilustrado en este artículo de revisión, claramente demuestra cómo el aborto inducido incrementa su inciden-

Cuadro 3. Sobrestimación en la magnitud del aborto inducido en 8 países Latinoamericanos en los que se aplicó la metodología indirecta del Instituto Guttmacher (GI). El número de abortos inducidos esperados por año, fue calculado en base a la tasa observada en España utilizada como estándar

<i>Autores</i>	<i>País</i>	<i>Año Estimación*</i>	<i>Abortos inducidos Estimados (a)</i>	<i>Población en Edad fértil**</i>	<i>Abortos inducidos Esperados (b)</i>	<i>Sobreestimación (a/b)***</i>
Mario y Pantelides	Argentina	2000	446,998	8,087,284	16,336	27,4
Singh y Wolf	Brasil	1991	1,444,000	35,368,987	71,445	20,2
Singh y Wolf	Chile	1990	160,000	3,552,327	7,176	22,3
Prada et al.	Colombia	2008	400,400	10,500,731	21,211	18,9
Singh et al.	Guatemala	2003	64,954	2,693,295	5,440	11,9
Juárez et al.	México	2006	725,070	26,240,334	53,005	13,7
Juárez et al.	México	2006	725,070	26,240,334	16,945	42,8
Singh y Wolf	Perú	1989	271,000	4,885,634	9,808	27,6
Singh y Wolf	República Dominicana	1990	82,000	1,655,713	3,345	24,5

* El año de la estimación difiere del año de publicación del informe que es posterior. (a) Se refiere a la cifra de abortos estimada por los autores utilizando la metodología del GI. En caso de existir más de una estimación, se ha escogido el punto medio, excepto para México, en el que se utilizó la cifra más baja estimada.²³ (b) Estimación basada en la tasa por mil mujeres en edad fértil observada en España (1987) dos años luego de su despenalización. La tasa española es utilizada como población estándar para la estimación y corresponde al primer año de estadística oficial completa de abortos inducidos en 1987. Se asume que la cifra observada aquel año, es el número más cercano a la cifra de abortos inducidos ilegales que estaban ocurriendo en España antes de su despenalización en 1985. Para México se utilizó también la cifra de abortos legales totales contabilizados el año 2010 por una fuente no oficial.²⁶ ** Las fuentes de población en edad fértil para el año de la estimación fueron: *Argentina*, proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC); *Brasil*, Estatísticas do Século XX, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; *Chile*, proyecciones de población 1950-2050 del Instituto Nacional de Estadísticas (INE); *Colombia*, proyecciones de población 1985-2020 del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE); *Guatemala*, se estimó directamente a partir de cifras del XI Censo Nacional de Población y VI de Habitación de 2002, corregidas por proyecciones de población 2003-2011, Instituto Nacional de Estadística (INE); *México*, obtenida del Consejo Nacional de Población (CONAPO); *Perú*, se estimó directamente a partir de estimaciones y proyecciones de la población total 1950-2050, corregidas por población total al 30 de junio de cada año 1950-2050, Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI); *República Dominicana*, obtenida de la Oficina Nacional de Estadística (ONE). *** Cociente de sobrestimación que representa el número de veces que la metodología del GI sobrestima el número de abortos inducidos.

cia año por año después de su despenalización, en especial en los grupos de edad más joven.²¹ En consecuencia, si el objetivo es controlar y reducir la magnitud del aborto inducido en Sudamérica, su legalización o despenalización no parece una estrategia encaminada a lograrlo.

REFERENCIAS

- Benagiano G, Mori M, Ford N, Grudzinskas G. Early pregnancy wastage: ethical considerations. *Reprod Biomed Online* 2011;22:692-700.
- San José Articles. Abortion and the Unborn Child in International Law. Disponible en: <http://sanjosearticles.com/> Consultado: Feb. 6, 2012.
- Prada E, Singh S, Remez L, Villarreal C. Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia: causas y consecuencias. Guttmacher Institute, 2011. Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/Embarazo-no-deseado-Colombia.pdf>. Consultado: Dic. 28, 2011.
- Viel B. Results of a family planning program in the western area of the city of Santiago. *Am J Public Health Nations Health* 1969;59:1898-909.
- Viel B, Campos W. Chilean history of infant and maternal mortality, 1940-1985. *Perspect Int Planif Fam* 1987;(SpecNo):24-28.
- Szot M J, Moreno WC. Mortalidad por aborto en Chile: análisis epidemiológico 1985- 2000. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:309-314.
- Donoso-Siña E. ¿Unsafe abortion en Chile?. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:359-361.
- McAlister C, Baskett TF. Female education and maternal mortality: a worldwide survey. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:983-990.
- Adegoke AA, Van den Broek N. Skilled birth attendance-lessons learnt. *BJOG* 2009;116 Suppl 1: 33-40.
- Gayón-Vera E. Evidencias científicas en torno a la legalización del aborto en la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:168-180.
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Segunda Encuesta Nacional de Calidad de Vida 2006. Informe de resultados total nacional, 2007 Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/calidaddevida2006/Informe%20Final%20Encuesta%20de%20Calidad%20de%20Vida%20y%20Sauid%202006.pdf>. Consultado: Dic. 28, 2011.
- Singh S, Wulf D. Niveles estimados de aborto inducido en seis países latinoamericanos. *Perspectivas Internacionales en Planificación Familiar*, número especial de 1994;3-13. Guttmacher Institute, 1994.
- Wilcosky T. Chapter 6. Standardization of rates and ratios en *Understanding the Fundamentals of Epidemiology an evolving text*. In: Schoenbach VJ, Wayne D, Rosamond P (ed). Fall 2000 Edition, University of North Carolina, School of Public Health, Chapel Hill, NC 27599-7400 USA.
- Prada E, Biddlecom A, Singh S. Aborto inducido en Colombia: nuevas estimaciones y cambios de 1989 a 2008. *Perspectivas Internacionales en Salud Sexual y Reproductiva*, número especial de 2012. Guttmacher Institute, 2012. Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/journals/3800212S.pdf>. Consultado: Feb. 5, 2011.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1517-1521.
- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, Frenen J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil and Steril* 2003;79:577-584.
- Lynch CD, Jackson LW, Buck Louis GM. Estimation of the day-specific probabilities of conception: current state of the knowledge and the relevance for epidemiological research. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20 Suppl 1:3-12.
- Núñez M, Icaza M. Quality of Mortality statistics in Chile, 1997-2003. *Rev Med Chil* 2009;134:1191-1196.
- Pan American Health Organization Health Information and Analysis Project. PAHO, 2009. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/BI_ENG_2009.pdf. Consultado: Dic. 28, 2011.
- Valenzuela CY. Scientific ethics of therapeutic abortion. *Rev Med Chil* 2003;131:562-568.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Interrupción Voluntaria del Embarazo Datos definitivos correspondientes al año 2008. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid 2009 Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/home.htm#publicacion> Consultado: Dic. 28, 2011.
- Eurostat. Disponible en: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/paee/portal/eurostat/home>. Consultado: Dic. 29, 2011.
- Mario S, Pantelides E. Estimación de la magnitud del aborto inducido en la Argentina. *Notas de Población* 2009; 87: 95-120.
- Juárez F, Singh S, García SG, Díaz C. Estimaciones del aborto inducido en México: ¿qué ha cambiado entre 1990 y 2006?. *Perspectivas Internacionales en Salud Sexual y Reproductiva*, número especial de 2009;pp. 4-14. Guttmacher Institute, 2009. Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/journals/3500409S.pdf> Consultado: Dic. 29, 2011.
- Singh S, Prada E, Kestier E. Induced abortion and unintended pregnancy in Guatemala. *Int Fam Plan Perspect*. 2006 Sep;32(3): 136-45.
- Grupo de Información en Reproducción Elegida (GIRE). Cifras sobre la Interrupción Legal del Embarazo (ILE) en el Distrito Federal 2007-2012. Disponible en: http://www.gire.org.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=504%3Acifras-ile&catid=166%3Ainformacon-relevante&Itemid=1397&lang=es. Consultado: Feb. 6, 2012.
- Singh S, Remez L, Tartaglione A. Methodologies for Estimating Abortion Incidence and Abortion-Related Morbidity: A Review. Guttmacher Institute, 2010. Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/compilations/IUSSP/abortionmethodoloaies.pdf> siendo que debería estarlo a <http://www.guttmacher.org/pubs/compilations/IUSSP/abortion-methodologies.pdf>



Ginecología y feminismo

Ernesto de la Peña*

En nuestros días, para justicia del género humano, las mujeres se desempeñan en cualquier actividad y en numerosas ocasiones logran triunfos que, confesémoslo, se les habían escatimado en tiempos pretéritos.

Desde la antigüedad prehistórica se vio fundamentalmente en la mujer la facultad de ser fecundada. La famosa estatua, llamada la Venus de Willendorf, que data de hace unos 22,000 años, está llena de adiposidades en los senos y en el vientre, que remata en una apenas insinuada apertura vaginal, y es una muestra cabal del papel que desempeñaba la mujer en aquellos días remotos. El arte primitivo, como vemos, expresaba sobre todo la función sin ninguna intención estética.

Pero para nuestra fortuna, no siempre se apreció de manera exclusiva este aspecto y, como era de justicia, se la elevó a categorías supremas por la belleza física, la delicadeza y la complementariedad que representa para el hombre. La dama de Elche es una muestra de una especie de divinidad femenina de una hermosura que ha superado los siglos. Aunque se ignore con precisión la fecha y el sentido del busto, la herencia que recibimos es un mensaje de belleza y misterio simultáneamente.

Mi plática, que me atrevo a pronunciar ante distinguidos ginecólogos, no tiene otro propósito que poner de relieve dos cosas: ciertos aspectos médicos antiguos, sobre todo griegos, y el empeño continuo de la mujer por conquistar un sitio de igualdad junto al hombre. De allí el título: ginecología y feminismo. Si la primera disciplina se ocupa de los problemas médicos inherentes a las mujeres, es decir, se mantiene en el terreno científico, la lucha continua del sexo femenino ha sido una especie de carrera de obstáculos a partir del momento, cronológicamente desconocido, en que el matriarcado fue sucedido por el patriarcado.

Que sólo se vea en mi intento el interés humanístico que despierta en mí la posición correlativa de mujer y hombre en las sociedades antiguas, modernas y contemporáneas, aunque bien sabemos, por experiencia cotidiana, que en la actualidad no hay sitio vedado para mujer alguna.

Pero precisamente por el desequilibrio que padecieron durante muchos siglos, el asunto toca tanto a la historia como a la sociología y, ya en el terreno científico, a la ginecología y la obstetricia.

Fanereta, la madre de Sócrates, era comadrona y el arte que ejercía se llamaba mayéutica.¹ De allí que el gran filósofo, tomando el nombre técnico de la profesión materna, lo empleó para denominar a su procedimiento de averiguación de la verdad. Se trataba, como si se asistiera a un parto, de extraer del interior de sus contortulios la opinión que tenía sobre diversos temas. Así, pues, que en el terreno de la filosofía más ilustre, se ve inodado el campo femenino: las ideas van a surgir del cerebro humano de la misma manera que el producto brota del vientre fecundado. De una vez por todas quiero dejar sentado que, a pesar de que en la vida cotidiana de la antigüedad la mujer fuera postergada, el concepto general que se tenía de ella no era, de ninguna manera, de un ser inferior: se trataba simplemente de que la mujer tenía capacidades específicas para ciertas tareas que le competían y que el hombre no podía desempeñar.

Con el decurso del tiempo ha quedado de sobra demostrada la gran capacidad que pueden tener las hembras para la especulación filosófica, las labores sociales, las matemáticas y las ciencias en general. Sólo quiero citar un caso de los tiempos modernos: Marie Curie, una de las luminarias de las ciencias exactas que mereció recibir dos veces el premio Nobel.

Grecia dio a luz una resplandeciente mitología en la que estaban representadas las mujeres en sitios eminentes. Hera, cónyuge de Zeus, prevalece en el panteón de la gentilidad. Su nombre latino, Juno, la confirma en ese sitio.

* Conferencia dictada con motivo del aniversario del COMEGO en el Restaurante El lago, México, DF.
Escritor y lingüista mexicano

Otras diosas ilustres son Afrodita, cuyos favores buscaban y seguimos buscando todos los hombres, era la suma de la belleza y la fascinación. Artemisa, originalmente diosa de la cacería y de la fauna salvaje, también ayudaba a las mujeres en los partos; era deidad tutelar de la virginidad y las jóvenes se acogían bajo su protección como si se tratara de la más inminente ginecóloga. Otra diosa, Higía, presidía la salud y los médicos se encomendaban a ella. Por ende, desde las deidades olímpicas hasta las mujeres comunes, el sitio que ocupaba esta mitad de la humanidad no era despreciable. Sin embargo, en la vida cotidiana el sexo bello tenía muy coartadas sus libertades porque los hombres consideraban que su papel exclusivo residía en las labores domésticas y el cuidado de los hijos. No tenían acceso a la educación y a partir de Filón de Alejandría, el erudito judío de lengua griega, se les atribuyó en exclusiva la sensibilidad, en tanto que al hombre se lo distinguía con el intelecto.

Toda sociedad humana es, por definición, contradictoria y la griega no escapaba a esta regla. Platón, quizás el más grande filósofo de la humanidad, eligió a la semidivina Diótima de Mantinea para elevar el amor sexual a la categoría de pasión divina. La mujer, por consiguiente, es merecedora del amor espiritual, que conlleva naturalmente una admiración sin límites y un respeto equivalente. En la Provenza del siglo XII esta adoración por la mujer fructificó en grandes poemas y en una actitud humana muy digna de recordar: los caballeros sin tacha que se lanzaban a las grandes aventuras y a realizar proezas nunca vistas para enaltecer de ese modo a su amada.

En el propio don Quijote de la Mancha encontramos, con un sesgo de ironía, la misma actitud: al Caballero de la Triste Figura le tiene sin cuidado el aspecto físico de Dulcinea y es capaz de desmentir con las armas a quien hable mal de ella. ¿Y qué era Dulcinea en la vida real? Había sido porqueriza, esto es, era una mujer zafia y vulgar, pero el señor Quijano, si éste fue el verdadero nombre del héroe, se enamorisqueó de ella y tiempo más tarde la inmortalizó con sus obras. La Beatriz de Dante o la Laura de Petrarca son otros ejemplos del idealismo masculino que eleva a la mujer a categoría propiamente metafísica. Dante Alighieri la eleva a tal altura que su amada tiene derecho a mostrar de algunos cielos, aunque debe ceder el puesto al místico san Bernardo. Los sonetos de Petrarca siguen conmoviendo, en pleno siglo XXI, para cualquier ser humano de sensibilidad despierta. El elogio a la mujer

no se ha escatimado jamás. En las artes en general el sexo femenino ocupa un lugar de privilegio.

Pero no se acaban aquí las excelencias de todo tipo que se atribuyen a las mujeres: el alma misma, a la que los griegos atribuyeron inmortalidad inherente a la misma, fue femenina.² ¿Dónde se encuentra, pues, el papel menor que las mujeres desempeñan en la sociedad?

En lo que actualmente se llamaría “derechos humanos” la limitación fundamental de las mujeres en la antigüedad, con muy escasos ejemplos de excepción, como Safo e Hipatía, era la dependencia, porque vivían la vida social sin la plena libertad que merecían, aunque fuera a costa de soportar obligaciones y atribuciones iguales a las de los hombres. Sin embargo, en los dos ilustres casos que he citado, el desenlace es trágico. La gran poetisa Safo, una de las glorias de la lírica griega, parece haber tenido amores con otro poeta importante, Alceo, pero también la fama póstuma la ha acusado de relaciones homosexuales y en la actualidad decir lesbiana (de Lesbos provenía esta mujer) suele ser peyorativo. En otra versión, también dudosa, la gran escritora se suicida por sus cuitas amorosas. Y esta autoinmolación se atribuye a un hombre.

El genio deslumbrante de Hipatía, extraordinaria matemática y científica alejandrina, mereció la envidia de un fanático cristiano que no tuvo empacho en azuzar a otros, tan indignados como él, y lanzar sobre la genial mujer una jauría de perros bravos que la despedazaron. Estos negros antecedentes siguen pesando sobre las buenas conciencias. Y mejor no aludir siquiera a las ablaciones de que son víctimas las mujeres en algunos países islámicos.

Pero por su parte, la ciencia médica, encabezada por Hipócrates y su escuela, dedicó muchos desvelos al estudio del funcionamiento del cuerpo femenino, tan diferente del nuestro. No lo podemos separar de las ideas prevalecientes en su tiempo, aunque verdaderamente haya sido del todo científica la actitud del llamado *padre de la Medicina*. Hasta podría decirse que en sus escritos hay, ocasionalmente, ciertos rastros de consejos populares.

La menstruación, por ejemplo, fenómeno fisiológico que no aqueja a los hombres, fue de inmediato objeto de su estudio. Pero cuando los médicos antiguos observaron la periodicidad del menstuo, la cotejaron de inmediato con el ciclo lunar y le dieron un nombre derivado de los días que separan entre sí a las lunaciones: mes, en griego, se dice μην-μηνός (men-menós) de donde deriva en latín *mensis* y aunque los periodos no duren exactamente todo

ese ciclo, la recurrencia del sangrado en la mujer tomó su nombre de allí.

Nace, entonces, una suposición poéticamente válida, pero falsa en la realidad: la íntima trabazón de las mujeres con la luna y la luna, hay que recordarlo, es arma de dos filos. No en balde a alguien que no está en sus cabales se le dice lunático. Una de las advocaciones fundamentales de la luna en la antigüedad, Hécate, era una diosa nefasta y asesina. Así iremos encontrando en esta plática, que lamento sea tan desordenada, diversos ejemplos en pro y en contra de las mujeres. Sin embargo, Hipócrates y la escuela hipocrática, dedicaron muchos desvelos a conocer mejor a la mitad femenina de la humanidad.

Del abundantísimo conjunto de escritos atribuidos a Hipócrates extraigo un caso interesante:

En la ciudad de Larisa, una muchacha sufrió una fiebre ardiente y viva; tuvo insomnio y padeció sed; tenía la lengua áspera y seca, la orina de buen color, pero tenue. Al segundo día padeció un malestar general e insomnio. Al tercero, tuvo deposiciones abundantes y acuosas, color de hierba; las mismas evacuaciones se repitieron los siguientes días acarreado consigo cierto alivio. El cuarto día, la enferma orinó tenuemente y en pequeña cantidad, pero durante la noche padeció alucinaciones. A los seis días se le presentó una epistaxis abundante y, después de un escalofrío, sudó en abundancia un sudor caliente general; se retiró la fiebre y se evaluó la enfermedad. Durante la fiebre e incluso después de la crisis, las menstruaciones continuaron; era la primera vez porque esa muchacha no era núbil. En todo el curso de su enfermedad padeció náuseas, calosfríos, el rostro presentaba rubicundeces, le dolían los ojos y sentía la cabeza pesada. Esta enferma no tuvo recidiva, pero la solución fue definitiva: los sufrimientos se representaban en los días pares (Tratado de las epidemias, III).

El método científico de la observación sistemática de la evolución de una enfermedad aparece aquí en todo su esplendor. Como puede observarse, Hipócrates procedía con sumo cuidado y estaba siempre pendiente de la evolución del padecimiento. Hay, desde luego, una buena dosis de empirismo en sus diagnósticos. De cualquier manera, a él se debe la conversión de tratamiento fruto del azar hacia una disciplina verdaderamente científica. También en sus escritos encontramos las primeras formas del pronóstico medio, como por ejemplo cuando dice:

Algunas veces hay nubecillas que aparecen en la orina; se han de considerar buenas si son blancas, pero si son negras son nocivas (Libro de los pronósticos, XXIX).

Para Sorano de Éfeso, uno de los grandes ginecólogos de la historia, el único sistema válido de diagnóstico de las enfermedades femeninas era el tratamiento directo del padecimiento, más que el estudio de la etiología del mismo. Por ello se lo llama fundador de la escuela metódica, ya que definió su profesión diciendo “*la medicina sólo es el conocimiento de generalidades evidentes*”. Se enfrentaba por igual a empiristas, guiados sólo por la práctica cotidiana, como a los dogmáticos, que elaboraban doctrinas de índole general que, en ocasiones, no tenían aplicación a la mujer. Si no estoy equivocado, esta pugna de puntos de vista contrarios respecto a la materia médica sigue vigente. Sin embargo, la experimentación, los análisis y los aparatos cada día más precisos y refinados han ido haciendo a un lado todo lo azaroso que tenía un diagnóstico clínico que se basaba, más que nada, en el buen ojo del galeno.

Hemos hecho una búsqueda detenida del instrumental médico ginecológico de la antigüedad y para un neófito como yo parece tratarse de la antesala de la cámara de tortura de cualquier inquisidor. Podría decirse que se trata de las celdas en que se refocilaban en el dolor ajeno monstruos morales como Gilles de Rais, que originó la leyenda de Barba Azul, la tristemente célebre condesa Erzsébet Báthory, apodada la Drácula húngara y el no menos cruel Ferrante de Nápoles, que se recreaba infligiendo él mismo los castigos en las mazmorras de sus castillos.

El título de mi plática es ginecología y feminismo. Algún dato más o menos curioso quizás pueden ustedes encontrar en lo que llevo dicho. No quiero dejar de subrayar, por ejemplo, que el más famoso tratadista de medicina de la Roma tardía, Celso, era en realidad un enciclopedista que se ocupó de otros muchos asuntos lejanos del arte de curar. Galeno, por su parte, tuvo una suerte similar a la de Américo Vespucio, pues su nombre se ha hecho sinónimo de médico, postergando al creador de la disciplina científica, Hipócrates, el padre. La suerte preside los destinos de todos los seres humanos y ni siquiera los genios pueden escapar de sus veleidades.

Ahora bien, mucho antes de las sufragistas, a caballo entre los siglos XIV y XV, una notable escritora de origen veneciano, pero de lengua francesa, Cristina de Pizán, lucha para reivindicar con inteligencia y cultura el sitio de respeto, equidad y espíritu de colaboración que debe privar en la relación entre los dos sexos. Su libro, llamado *La ciudad de las damas*³ parece acabado de escribir: sin tapujos ni miedos acomete temas como la violación, el

derecho de las mujeres al conocimiento y la igualdad de los dos géneros en que la humanidad está dividida. Es más, utopista antes de Moro, erige esa privilegiada ciudad exclusivamente femenina que ni siquiera las mujeres de nuestros días han ideado.

Bajo tan ilustres auspicios hablaré de temas femeninos.

¿Qué tipo de ciudad es el que propone Cristina de Pizán? Educada en la corte de Francia y propensa al estudio de la antigüedad, su cultura es muy amplia y gracias a este hecho hace una propuesta verdaderamente conmovedora y original: asesorada por tres deidades, la Razón, la Derechura u Honestidad y la Justicia puede percibir cómo la verdad sufre en labios de los hombres y tras enumerar muchos casos de mujeres ilustres en todas las ramas de la actividad humana, las diosas deciden orientarla en la construcción de la Ciudad de las Damas. A pesar de su alcurnia, no vacilan en ayudarla con el mortero y la pala, el nivel y la llama. Será una ciudad de altas y bronceínas torres y sólo podrá albergar a quienes merezcan tanto honor. A lo largo de este libro, la autora despliega una rara erudición al ir mencionando casos diversos de mujeres ilustres. Finalmente, llega el momento en que debe inaugurarse tan insólito monumento. Y Cristina dice:

A lo largo de las anchas calles de la ciudad de las damas ya se levantan altos edificios, magníficas mansiones y palacios, tan altas torres y atalayas que pueden divisarse desde lejos. Ahora es tiempo de poblar esta noble ciudad para que no se quede vacía como una villa muerta. Al contrario, está toda ella habitada por mujeres y de gran mérito, porque son la únicas que queremos aquí. ¡Qué felices vivirán las damas de nuestra ciudad! No tendrán que temer ser expulsadas por ejércitos extranjeros, porque la obra que hemos ido construyendo tiene una propiedad especial, la de ser inexpugnable. Ahora empieza la era del nuevo reino de femineidad, muy superior al antiguo reino de las Amazonas, porque las damas que habiten aquí no tendrán que marcharse para concebir y dar a luz a nuevas herederas que mantengan sus posesiones y perpetúen su linaje. Quienes se alojen aquí, ahora, vivirán en esta ciudad eternamente (XII).

Ciudad utópica y deseable, justa y amena, la de Cristina de Pizán es un acabado ejemplo del humanismo prerrenacentista y es la primera llamarada de un feminismo articulado e inteligente. Lo más agudo y sutil de su proposición es, precisamente, la idealidad de tal ciudad. Al iniciar el proyecto se conviene en que el ingrediente principal de la construcción será la tinta. Nada más claro y contundente. Es una fábrica ideal, un refugio para los

sueños, pero no sólo de las mujeres, ya que la réplica de una sociedad perfecta o casi perfecta llegó poco tiempo más tarde en la pluma de Tomás Moro: la *Utopía*. De manera que la primera forma importante que alberga el medievo acerca de la posibilidad siempre a la mano, pero siempre remota, de que podamos convivir en paz, proviene de una mujer iluminada.

Pero ¿cómo no remontarnos un poco antes de esta excepcional mujer para tributar nuestro homenaje a uno de los seres humanos de más altos privilegios y más variadas capacidades? Hildegard von Bingen, la Sibila del Rin, podría ella sola llenar todo un capítulo de la excelsitud de la Edad Media. Fundadora de conventos, asesora política de los poderosos, botánica, zoóloga, naturalista en general, fue también filósofa, música y mística. Es muy difícil, si no imposible, encontrar otro espécimen de esta envergadura. Para fortuna de la humanidad legó un abultado conjunto de escritos y de incomparables obras musicales. En su visiones arrebatadas, sentía sobre ella el poder irrefutable de Dios y al obedecerlo escribía sus obras literarias incomparables y componía música de trascendencia extraordinaria. Uno de sus escritos, llamado *Scivias*, es decir “*Conoce los caminos*” es una enciclopedia medieval. Puede decirse de ella, como de otras dos mujeres que voy a mencionar a continuación para no alargar excesivamente mis palabras, que son honra y prez del género humano.

Teresa de Cepeda y Ahumada, mejor conocida como Santa Teresa de Ávila, escribió en un español de extraña pureza y reciedumbre muchas obras que atañían a sus intereses de monja. Pero su poesía, fluyente y sencilla, encierra verdades místicas trascendentes:

Vivo sin vivir en mí y tan alta espero que muero porque no muero.

Teresa de Ávila concibió también un reducto de paz para el alma: las *Moradas Interiores*, obra impar sólo comparable con los delirios místicos de San Juan de la Cruz. El místico es un prófugo que vive en el mundo sin saber qué camino tomar. Teresa marca pautas y dice:

No habéis de entender, hermanas, que siempre en un ser están estos efectos que he dicho en estas almas, que por eso adonde se me acuerda digo “lo ordinario”; que algunas veces las deja nuestro Señor en su natural, y no parece sino que entonces se juntan todas las cosas ponzoñosas del arrabal y moradas de este castillo para vengarse de ellas por el tiempo que no las pueden haber a las manos.

Verdad es que dura poco: un día lo más, o poco más; y en este gran alboroto, que procede lo ordinario de alguna ocasión, se ve lo que gana el alma en la buena compañía que está, porque la da el Señor una gran entereza para no torcer en nada de su servicio y buenas determinaciones, sino que parece le crecen, y por un primer movimiento muy pequeño no tuercen de esta determinación.

Acosada por las tentaciones, la santa sabe triunfar y trazar la línea que deben seguir sus adeptas para encontrar la vía a Cristo. Por estos escritos iluminados y por las muchas fundaciones que hizo, Teresa de Ávila es doctora de la Iglesia. No sólo eso: su autobiografía, sus poemas y algunas simples recomendaciones disciplinarias forman parte de la gran literatura española.

No quiero terminar mis palabras que, a fin de cuentas, se han convertido en una incendiada apología de los méritos femeninos, sin mencionar a una de las glorias más limpias y brillantes de nuestro pretérito. Juana de Asbaje y Ramírez de Santillana, cuyo nombre es sor Juana Inés de la Cruz asombró a propios y extraños con su precoz sabiduría enciclopédica. Hermosa, inquieta, de una mentalidad sorprendentemente ágil, quizás por una decepción amorosa o algún hecho similar, decidió tomar los hábitos de San Jerónimo y profesar en su convento. La inquietud intelectual de sor Juana estuvo siempre tan despierta y tan ávida de nuevos conocimientos que ella misma confiesa que no le daba tregua, que incluso cuando estaba desempeñando por obediencia alguna labor menor, como batir huevos, comenzaba a especular por qué leyes físicas se daban las transformaciones consistentes en la mezcla de la clara y la yema. Un tema tan baladí y otros similares estimulaban su genio de amplitud enciclopédica. En su celda del convento llevó una activa vida social y del celo ferviente con que participó en obras de caridad tenemos el doloroso testimonio de su propia muerte a causa de la peste.

Lo más popular de sor Juana, y con sobrada razón, es su poesía que empleaba lo mismo el español que el náhuatl o el latín. En pleno siglo XVII, cuando el soneto campeaba por sus fueros en todo el mundo de habla española, los de sor Juana son modelo de perfección y atildamiento. No hablemos de sus disquisiciones acerca de cuál fue la mayor finura de Cristo porque nos sumergiríamos en una inacabable disquisición teológica. Pero sí hay que recordar que su refinado pero aguerrido feminismo nos dejó las célebres *Redondillas*, acusación lógicamente irrecusable de las acechanzas del hombre a la mujer.

La dimensión de su genio se encuentra expresa en uno de los poemas más excelsos de la lengua española: el *Primero sueño*, especulación cósmica cuyos polos son el hombre y la infinitud. No vacilo en afirmar que este poema tiene la misma talla de monumentos líricos tan grandes como el *Canto general de Chile*, de Pablo Neruda, *Altazor*, de Vicente Huidobro, o *Muerte sin fin* de José Gorostiza, sin omitir, por supuesto, *Piedra de sol*, de Octavio Paz.

He señalado algunos de los momentos cúspides del talento de las mujeres. Sólo me queda añadir que, independientemente de su realización vocacional o profesional, como compañeras de nuestra vida son insustituibles. Rilke decía que el matrimonio perfecto es la convivencia de dos soledades que se respetan recíprocamente. Tenía razón y ese es el ideal humano.

Muchas gracias.

REFERENCIAS

1. *μαιευτική [τεχνη]*.
2. *ψυχη* es sustantivo femenino también en griego.
3. *Le livre de la cité des dames* (1405).



Hace 55 años

Cáncer del cuerpo uterino*

Por el Dr. Delfino GALLO.
Profesor de Ginecología en la Facultad de Medicina de
la Universidad de Guadalajara.

a) Límites del tema

Por razones de brevedad, esta exposición estará circunscrita al carcinoma del endometrio. Quedará excluido, por consecuencia, el sarcoma uterino (tumor maligno derivado de los tejidos de estirpe mesenquimatosos). Por la misma razón no será posible tocar el coriocarcinoma, tumor que habitualmente se origina en la cavidad endometrial a partir del tejido coriónico normal o patológico.

Para las necesidades de estas breves líneas, definiremos el cáncer endometrial como: *carcinoma que se origina en el revestimiento glándulo-epitelial que cubre a la cavidad endouterina*.

Los límites anatómicos y funcionales de tal cavidad se marcan por los ostium tubáricos en ambos lados y el orificio interno del canal cervical hacia abajo.

El cáncer endometrial prolifera de la parte de la mucosa uterina que activamente se modifica por los cambios hormonales cíclicos, descamándose profundamente en cada menstruación.⁸⁻²⁷

b) Frecuencia y factores etiológicos

El cáncer endometrial es mucho menos frecuente que el cáncer cervical. Las estadísticas (muy variables) hacen oscilar la proporción entre ambas localizaciones, de una a cuatro hasta de una a treinta.

Siendo en México frecuentísimo el cáncer del cérvix uterino (en la Clínica de Cáncer de Guadalajara, el más frecuente de todas las localizaciones de neoplasia maligna), la proporción entre el cáncer del cérvix y cáncer del cuerpo uterino baja hasta uno por 30 del cérvix.

Cáncer del cérvix	1,270
Cáncer del endometrio	42

Es probable que la proporción de cáncer endometrial en la Clínica de Cáncer sea tan baja porque las mujeres con metrorragia y sin lesión del cérvix, habitualmente son referidas a servicios ginecológicos.⁴⁰

En nuestro medio, la frecuencia absoluta se desconoce porque los medios estadísticos y diagnósticos son bastante imperfectos. Según CRON y colaboradores⁵ hay un cáncer endometrial por cada 7,000 consultas ginecoobstétricas.

RANDALL⁴¹ afirma que 1% de la población que pase de 40 años padecerá cáncer del cuerpo uterino (indudablemente este dato relacionado con la mayor longevidad del medio en que trabaja este autor).

Factores etiológicos

Edad. El cáncer del endometrio es una enfermedad de la edad avanzada. El 75% de los casos se observa en mujeres que han pasado de los 45 años.¹¹

* Ponencia pronunciada ante los miembros de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guadalajara, en la VI Reunión de Ginecología y Obstetricia, Octubre de 1956.

Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1957;XII:94-107.

www.nietoeditores.com.mx

Distribución por edades de 42 enfermas con cáncer de cuerpo uterino (1950-1955)

27 Cáncer de cuerpo uterino, distribución por edades.

Edades:		%
21 a 25	2.	5.
26 a 30	3.	7.
31 a 35	2.	5.
36 a 40	4.	9.5.
41 a 45	7.	17.
46 a 50	5.	12.
51 a 55	4.	9.5
56 a 60	6.	14.
61 a más	9.	21.
	42.	100.

COSBIE y colaboradores, de Toronto, Canadá,¹¹ encontraron en 421 casos la edad promedio de 59.2.

Miomas uterinos. Todas las estadísticas registran cierta coexistencia del adenocarcinoma del endometrio y el mioma uterino. MASON,³⁹ en una estadística de 590 casos, encontró 36% de dicha coexistencia.

Obesidad. En la literatura al respecto ha quedado establecido que la incidencia de adenocarcinoma endometrial tiene relación indudable con la obesidad. Hoffman pudo observar que las dietas con mayor poder calórico aumentan elocuentemente la susceptibilidad al padecimiento que nos ocupa. (COSBIE 46%)

DUCKLIN,³⁹ haciendo estudio estadístico en tablas compiladas en las Compañías de Seguro de Vida, pudo comprobar la relación indudable entre aumento de peso y cáncer endometrial.

MOSS,³⁹ trabajando en los archivos de Penrose Cancer Hospital de Colorado, Springs, pudo determinar que más de 60% de las enfermas de cáncer endometrial eran gordas con acumulación de grasa, principalmente en las caderas.

Diabetes. Varios observadores^{9,11,39} han insistido en la relación causal entre diabetes y cáncer endometrial. Siendo la diabetes una complicación tan frecuente de la obesidad es de esperarse la coexistencia causal de factores.

Hipertensión. Se ha insistido^{11,39} en la hipertensión en mayor proporción que la esperada en la población general. Se puede hacer consideración similar con la obesidad y diabetes ya que es sumamente frecuente la elevación de la tensión arterial en las enfermas diabéticas, obesas y de edad avanzada.

Hiperplasia del endometrio. Varios autores^{23,28,34} han hecho notar la coexistencia de hiperplasia del endometrio y adenocarcinoma endometrial. El aspecto histopatológico de la hiperplasia del endometrio, cuando llega a producir polipoides permanentes, es extraordinariamente sugerente como camino hacia el adenocarcinoma.

Se ha invocado relación entre los tumores funcionales del ovario con producción exagerada de hormonas estrogénicas y el cáncer.^{22,33,34} Sin embargo, son tan raros los tumores funcionales del ovario, que realmente es difícil investigar este factor etiológico. Por otra parte, como lo ha hecho notar TE-LINDE, la época de incidencia máxima en la hiperplasia del endometrio es en los años premenopáusicos cuando todavía el cáncer endometrial es bastante raro.

Antecedentes obstétricos. En el cáncer del cuello uterino hay una clara relación entre la actividad obstétrica y la neoplasia.

En la Clínica de Cáncer de Guadalajara se presentaron, en una de las series, 357 casos de cáncer del cérvix y sólo una mujer nuligesta.

En cambio, aproximadamente 50% de las mujeres con cáncer de endometrio no han tenido familia.

En la estadística de COSBIE¹¹ eran nulíparas [sic] 35.9%. Por lo tanto, sube proporcionalmente la incidencia al haber nuliparidad.

Evaluación de los factores etiológicos

En el aparente caso de los factores etiológicos enumerados se impone un análisis ya que, no obstante su aparente diversidad, deben guardar relación. Indudablemente todas las circunstancias mencionadas actúan como predisponentes porque no conocemos la causa determinante. Tratando de encontrar el lazo de unión entre factores aparentemente tan disímiles, he pensado que todos ellos podrían obrar por dos caminos:

- Por congestión activa de la pelvis.
- Por defecto en la canalización normal de las secreciones uterinas.

El primer factor (congestión pélvica activa) indudablemente figura como elemento primordial en la etiología o cuando menos en el desarrollo de los fibromiomas, hiperplasia difusa del endometrio e hiperestrinia por enfermedad fibroquística. Ya está demostrado que la congestión pélvica es mucho más frecuente en mujeres que no han

tenido embarazos y que tienen factores angustiosos crónicos. Incluso, la esterilidad psicógena o el celibato pueden, en algunos casos, indicar desajuste emotivo.

Esto, indudablemente, puede ser un factor común con la obesidad e hipertensión, ya que la polifagia con frecuencia es sólo un vicio que compensa otras satisfacciones que no han podido realizarse por los caminos normales. La diabetes, indudablemente, está relacionada con la angustia crónica. Sin entrar en detalles, podríamos expresar cosa similar de la hipertensión.

Como ya lo han demostrado estadística y experimentalmente Teylor [sic] y otros, la angustia produce congestión pélvica activa, factor indiscutible de la producción de fibrosis, enfermedad quística, ovárica, metrorragia funcional, etc.

El otro mecanismo (defecto en la canalización de las secreciones) tendría como consecuencia irritar al endometrio previamente alterado por muchos años de congestión pélvica. Sin duda, los fibromiomas, distorsionando al canal cervical y a la cavidad endometrial, dificultan la salida de las secreciones. Después de la menopausia tiende a producirse atresia del canal cervical y algunas veces oclusión completa del mismo, con la consecuente retención de líquidos, a veces altamente irritantes. La mayor estrechez del canal cervical en las mujeres nulíparas haría en ellas más importante este factor de atresia del canal cervical.

c) Histogénesis

Algunos puntos oscuros de la histogénesis de los tumores endometriales se explican siguiendo la evaluación embriológica del conducto genital femenino.

El conducto genital inicia su formación en los embriones de ocho a once milímetros.¹⁵

En la cavidad peritoneal primitiva (celoma) se forma un par de surcos que por unión de sus respectivos bordes constituyen posteriormente canales.

Estos canales, llamados de Müller o paramesofrénicos se juntan y funden en su porción inferior o "caudal" quedando separados en su porción más craneal o superior. Esta porción no unida forma los oviductos o trompas de Falopio.

La porción inferior, confundida con la del lado opuesto, forma el tronco útero-vaginal.

La extremidad más caudal o inferior del tronco útero-vaginal se pone en contacto con la cavidad de la cloaca en su compartimento anterior (seno urogenital).

Presiona sobre su cavidad levantándola en forma de mamila (colina de Müller) hasta que finalmente la perfora y establece comunicación incompleta (futuro orificio del himen).

El conducto de Müller está formado por epitelio de tipo cilíndrico de tipo glandular y ciliado que se refuerza por aportación del ambiente mesenquimatoso produciéndose el armazón conjuntivo-vascular y muscular.

El canal útero-vaginal en su porción más caudal es muy estrecho, perdiéndose su luz y quedando prácticamente como cordón sólido que contacta con el epitelio del seno urogenital, mismo que tiene todas las características epidermoides (poliestratificación, aplanamiento de las células con tendencia a la queratinización).

En estas condiciones se establece un fenómeno que tiene repercusión notable en la patología ginecológica y, por ende, sobre el asunto que nos ocupa.

Tal proceso fue aclarado por las geniales investigaciones de ROBERTO MAYER.³²

El epitelio epidermoide empuja y desplaza gradualmente al epitelio mülleriano del canal útero-vaginal. Ante el avance de los elementos epidermoides va retrocediendo el cilíndrico-glandular. Así, se cubre toda la vagina, órgano embriogenéticamente mülleriano, por un epitelio epidermoide, de características anatómicas casi cutáneas.

El desplazamiento gradual del epitelio epidermoide hacia las partes más altas del gonaducto se detiene al nivel del orificio externo del canal cervical.

En este sitio se tocan los dos tipos de epitelio en constante presión por extenderse. Una especie de lucha histológica siempre activa y en equilibrio no muy estable.

En la recién nacida, si el epitelio poliestratificado no ha llegado hasta el orificio cervical, se constituye la llamada "erosión congénita".

Por condiciones inflamatorias que cambian la acidez actual del cérvix puede haber un ambiente más favorable al epitelio cilíndrico que causa su desplazamiento hacia fuera del orificio cervical, lo que constituye la zona bermellón o "erosión métrica".

Posteriormente, el cambio de condición patológica puede avanzar al epitelio epidermoide dejando sepultadas las glándulas, que dan origen a quistes de Naboth, revestidos de epitelio cilíndrico, no obstante estar situados en zona acto-cervical.

Por otra parte, el epitelio poliestratificado puede ascender hasta algunos sitios del canal endocervical o hasta

la cavidad endometrial misma. Incluso, llega a cubrirse toda la cavidad endometrial con epitelio epidermoide; en algunos casos raros. A esta condición MOTYLOFF³⁰ ha dado el nombre de colesteometra.

Así, se explica la presencia, aunque rara, de carcinoma epidermoide del endocérnix o endometrio y del carcinoma mixto del endometrio (adenoacantoma).

En la histopatología se volverá a tratar este punto.

D) Macropatología

Desde el punto de vista de su modalidad de extensión se pueden considerar dos tipos fundamentales: el difuso y el circunscrito.²⁷ Los examinaré separadamente:

EL CARCINOMA ENDOMETRIAL DIFUSO tiene la tendencia a extenderse en superficie. Desde los estadios precoces es desparramado y poco profundo.

Al abrir el útero para su examen se nota que en lugar de la superficie endometrial lisa, suave y aterciopelada, hay una zona levantada, irregular, dura, friable e irregularmente vegetante.

Habitualmente es fácil distinguirla de la hiperplasia polipoide del endometrio. En esta última los pólipos son lisos, de blandura uniforme y no friables, no obstante que exista hiperplasia muy marcada.

En otro aspecto: la hiperplasia del endometrio invade uniformemente toda la cavidad endometrial deteniéndose bruscamente en el orificio interno del canal cervical, puesto que revela la respuesta específica del endometrio al estímulo hormonal. Por contraste, el adenocarcinoma difuso puede respetar aún algunas zonas del endometrio y al avanzar no se detiene en las barreras fisiológicas sino que habitualmente invade el canal endocervical o los oviductos en los estadios tardíos.

De hecho, en los casos en que el adenocarcinoma se origina cerca del orificio interno del canal cervical, resulta muy difícil situar su origen en el canal cervical o en el endometrio.

EL CARCINOMA CIRCUNSCRITO puede, en realidad, ser sólo un carcinoma incipiente. Sin embargo, hay carcinomas que tienden a penetrar profundamente en el espesor del miometrio, sin extenderse sino tardíamente.

Otros vegetan en forma de coliflor hacia la cavidad sin penetrar profundamente, sin extenderse. Desde luego, hay todas las gradaciones en estas maneras de avanzar y las formas de progreso de la enfermedad pueden cambiar o combinarse entre sí.

Evolución

El adenocarcinoma abandonado a su evolución espontánea, tarde o temprano tiende a extenderse a todo el endometrio y más allá de sus límites, o profundizar hasta producir nódulos en la superficie peritoneal y órganos pélvicos.

La invasión del cérvix, como consecuencia dificulta el libre flujo de los líquidos. Se acumulan detritus celulares y líquidos de exudación que, siendo fácil pasto de las bacterias, llegan a la producción de píometra.

Difusión linfática

Se ha sostenido que la extensión linfática se hace por los grupos que corren en derredor de los oviductos y siguen luego por los ligamentos ovario-pélvicos, por el trayecto de los vasos ováricos hasta los grupos pre-aórticos altos.

Sin embargo, cuando la invasión ha llegado al endocérnix, la difusión se puede hacer por los linfáticos parametriales hasta los grupos ilíacos y obturadores, como es el caso en el cáncer cervical.²⁹

Estadios evolutivos

Según el caso en que se encuentre la invasión se han propuesto diversas clasificaciones:

La más práctica y difundida es la de CROSSEN. Resumiéndola:

Estadio I. El carcinoma está limitado a la superficie y no invade las capas musculares.

Estadio II. La neoplasia invade las capas más internas del endometrio.

Estadio III. La neoplasia invade las capas más externas del tejido muscular y llega al peritoneo.

Estadio IV. La neoplasia invade parametrios, ovarios, oviductos o epiplón pero todas estas lesiones son extirpables.

Estadio V. Hay invasión del epiplón, vejiga, uréteres, recto o intestino delgado pero existe posibilidad de erradicación en masa de los órganos invadidos.

Estadio VI. “Pelvis congelada” invasión de huesos, nervios, vasos o metástasis lejana condición absolutamente incurable.

E) Histopatología

El carcinoma endometrial es primordialmente un adenocarcinoma.

Aunque algunos autores sostienen que se puede originar en el epitelio “de revestimiento”, en unos casos y en otros

en las glándulas. Esta es una cuestión puramente académica, pues siendo en todas formas epitelio cilíndrico de células altas sus características biológicas serían similares.

Sea que la hiperplasia del endometrio predispone al adenocarcinoma o no, lo cierto es que con gran frecuencia coinciden. Es importante, por lo mismo, establecer la diferenciación entre ambos procesos. La falta de zonas de necrosis y la dilatación quística en la hipertrofia glandular, son signos histológicos muy valiosos.²⁷

Existen, por otra parte, carcinomas epidermoides. Pueden llegar a ser bastante maduros para formar globos queratósicos.

También se observan tumores mixtos, adenomatosos y epidérmicos a la vez (adenoacantomas).^{30,31,32}

La presencia de tumores de estirpe epidermoide en plena cavidad endometrial ha sido explicada en la parte de histogénesis.

GRADACIÓN. Se han propuesto varias clasificaciones de actividad o malignidad histológica. Su objeto no es puramente teórico, sino tiende a establecer el pronóstico y a estimar la susceptibilidad a las radiaciones. La clasificación del Radium hemmet de Estocolmo es muy completa pero, en mi concepto, resulta muy complicada y poco clara.

La gradación de HEALY y CUTLER es sencilla y práctica:

Grado I. Adenoma papilar maligno

El tumor es puramente superficial y papilífero. No presenta atipias celulares a la infiltración. Permanece estacionado y no metastatiza.

Grado II. Adenoma maligno

Las glándulas proliferan formándose pliegues y papilas que quedan estrictamente intraglandulares. Pueden haber hiperplasia y mitosis celulares pero no hay formación de cordones sólidos, discreta invasión del estroma. Habitualmente permanece durante años, sin tendencia invasiva.

Grado III. Adenocarcinoma

Hay cordones sólidos, pérdida de la polaridad y el estroma se infiltra. A pesar de la atipia celular se conserva la disposición glandular.

Grado IV. Carcinoma difuso

Se pierde completamente la polaridad celular y ya no existe ninguna sistematización de aspecto glandular.

FIN W¹⁷ propone que se supriman los términos de

adenoma maligno y papilar maligno por considerarlos confusos, englobándolos en la denominación de adenocarcinoma maduro.

F) Síntomas y curso clínico

En 90% de las enfermas, el primer síntoma es la metrorragia. En 10% leucorrea fétida o sanguinolenta. Estos síntomas, aunque son los más precoces anuncios clínicos, no son tempranos. Presuponen ulceración y rotura de los capilares, por lo mismo tiene que ser francamente evolutiva la neoplasia para que se presenten.

La obstrucción del cérvix con formación de piometra puede producir dolor de tipo expulsivo.

Los síntomas vesicales (tenesmo, poliuria, o retención de orina), los síntomas rectales (estreñimiento o diarrea con tenesmo rectal) o los dolores pélvicos generalizados, son tan tardíos que no se puede depender de ellos para establecer un diagnóstico oportuno.

En los casos fatales la muerte sobreviene por anemia, infección o por invasión de los uréteres con hidronefrosis y uremia.

G) Diagnóstico

El diagnóstico comprende dos aspectos: el descubrimiento del cáncer antes de que haya síntomas y el diagnóstico diferencial cuando ya se han presentado los primeros síntomas. Voy a exponer separadamente ambos aspectos:

Hallazgo precoz del cáncer. Es deseable por todos conceptos el diagnóstico temprano del cáncer.

Los primeros síntomas no siempre revelan un proceso en sus fases tempranas. Esta circunstancia ha planteado la práctica de exámenes periódicos en aparente estado de salud como único medio de hacer la detección realmente temprana. Desafortunadamente, en nuestro medio no existen todavía suficientes clínicos, citólogos, ni condiciones económicas adecuadas para extender este medio de protección a grandes grupos de la población.

El medio universalmente aceptado como más práctico y eficiente es el extendido de los escurrimientos genitales y tinción de los elementos exfoliados por el método de Papanicolaou o alguna de sus variantes.

Clásicamente se toman tres muestras: a) del fórnix posterior; b) del canal endocervical por aspiración; c) del canal endocervical, orificio cervical y erosión si existe por frotamiento "biopsia superficial".

PAPANICOLAU clasifica los frotis en cinco grados:

- I. Normal
- II. Atípico
- III. Sospechoso
- IV. Subpositivo
- V. Positivo

Se han preconizado algunos perfeccionamientos en la obtención del espécimen con el objeto de hacer mucho más sencilla o más efectiva:

a) Aspiración endouterina

Con el objeto de tomar líquidos desde el fondo del útero, CLYMAN¹⁶ diseñó una cánula endouterina que con un bulbo de hule puede extraer líquidos del endometrio.

b) Escobillonado

Varios autores usan pequeños cepillos de hilos de nylon que se introducen a la cavidad endometrial merced a un ingenioso dispositivo. Por movimientos adecuados se recoge el material en el cepillo y con el mismo se extiende.

c) Citología por aspiración, escobillonado y lavado

Bajo mi supervisión, el Dr. Alfonso RAMÍREZ RAMOS,³⁶ alumno de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara, hizo su trabajo de tesis en el Hospital Civil de Guadalajara, empleando un método que combina la aspiración con el escobillonado.

Se emplea en una cánula doble que tiene estrías para facilitar la exfoliación y varios orificios de succión en el extremo “uterino”.

Se conecta el otro extremo de la cánula por medio de un tubo de hule con el aparato eléctrico de succión.

En la misma cánula corre un tubo pequeño conectado con un depósito de solución salina que permite una corriente líquida que arrastra las células hasta el frasco colector, de donde se separan por decantación o centrifugación.

d) Procedimientos de concentración

Varios autores han propuesto el empleo de tapones vaginales que permanecen de 12 a 24 horas en el fórnix posterior y recogen todo lo que escurre durante ese lapso. Obviamente aumentan las oportunidades de encontrar elementos anaplásicos al ser mayor el tiempo de recolección.

Nieburgs³⁵ ha combinado este procedimiento con otras maniobras que facilitan extraordinariamente la extensión en el vidrio porta-objetos. Lo que este autor persigue es que la misma enferma pueda hacer el frotis, enviándolo por correo al citólogo con lo que la campaña de detección se haría muy efectiva al no necesitarse ginecólogo que practique el frotis.

e) Concentración con espuma de gelatina

Finalmente, José Lázaro AMADOR,²⁶ pasante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara, estudia bajo mi dirección un procedimiento que en mi concepto tiene muchas ventajas.

Para esta investigación se emplea la espuma de gelatina (gelfoam) con técnica similar a la empleada por GLADSTONE y RICH.^{18,19,42}

Lo original del procedimiento consiste en que toda la maniobra puede ser realizada por la enferma con extrema facilidad, ya que no necesita hacer “el frotis”.

El equipo consiste en una cánula doble de plástico que en uno de sus extremos lleva una tapón de gelfoam en su interior, al cual está fijado un hilo largo que pasa por el tubo. Otro tubo de plástico más delgado está en el interior del primero y por su interior pasa también el hilo (en forma similar a los tampones).

El aditamento armado y envuelto en celofán está estéril y listo para el uso.

La mujer inserta el tubo de plástico en la vagina lo más profundamente posible por el lado que tiene el gelfoam. Una vez introducido con el tubo interior empuja el tapón y ambos tubos se extraen dejando puesto el tapón y el hilo. Esta maniobra se hace por la noche y en la mañana se extrae el tapón por medio del hilo y se coloca tapón e hilo en un frasco con fijador (Boin) que se entrega a la paciente junto con la cánula. El frasco tiene ya etiqueta con la dirección del citólogo. La maniobra no puede ser más sencilla. Cualquier mujer puede realizar la recolección, ya que es más fácil que la elaboración de frotis, fijación en líquidos, etc., que se preconizan por Nierburgs.

La interpretación se facilita extraordinariamente pues las células conservan sus características al no traumatizarse con el frotis. El tapón de espuma de gelatina impregnado por las células se incluye en parafina y se corta en micrótomos como cualquier tejido, conforme a la técnica de Gladstone.

Cualquiera de estos procedimientos, obviamente, tienen valor sólo con la experiencia del citólogo.

Los análisis deben repetirse para que el citólogo se adiestre suficientemente.

La conducta a seguir según el resultado del examen citológico se puede esquematizar en la siguiente forma: cuando se ha encontrado evidencia absoluta de la existencia de una neoplasia (examen citológico grado V) se puede proceder de inmediato al tratamiento.

En los casos dudosos (grado IV) se debe repetir el examen citológico o proceder a hacer un legrado instrumental que aclare el diagnóstico. En los casos de mediana duda (grado III), citar a la enferma a intervalos de un mes y repetir los exámenes citológicos vigilando clínicamente a la paciente.

En los casos negativos continuar haciendo exámenes rutinarios cuando menos cada año en las mujeres que han pasado de 50 años.

Ésta sería la única manera de establecer una profilaxis adecuada.

Diagnóstico diferencial

Cuando los síntomas orientan al diagnóstico hacia la presencia de carcinoma endometrial se debe establecer el diagnóstico o rectificarlo.

Ante todo, se hace indispensable un buen examen clínico con historia completa y exhaustiva para excluir trastornos del embarazo, retención de restos placentarios, embarazo extrauterino, hemorragia uterina funcional, colpitis, pólipos y otras causas de leucorrea sanguinolenta y hemorragia en las mujeres premenopáusicas.

En las mujeres francamente menopáusicas con cérvix sano (un año después de no menstruar), el diagnóstico se hace más fácilmente pues en la mitad de los casos se trata de carcinoma endometrial y en el resto de poliposis endouterina, tumores ováricos funcionantes o enfermedades generales hemorrágicas.

Por ese motivo: *toda mujer menopáusica con leucorrea sanguinolenta debe considerarse cancerosa hasta que no se demuestre lo contrario.*

En estos casos, si la colpocitología no orientó el diagnóstico, se impone el legrado instrumental completo. No se trata de tomar una muestra biopsica de endometrio indudablemente insuficiente. El legrado diagnóstico es una verdadera operación exploradora que se debe emprender con anestesia adecuada, con dilatación amplia y legrado

completamente metódico para no dejar excluida de la acción de la cucharilla a ninguna zona del endometrio.

H) Tratamiento

En el tratamiento debemos examinar tres modalidades:

1. Tratamiento profiláctico
2. Tratamiento activo
3. Tratamiento paliativo

Tratamiento profiláctico

Siendo ya sabido que los miomas uterinos, hiperplasia difusa del endometrio, estenosis cervical, diabetes, obesidad y otros factores de desdendocrinia son antecedentes del cáncer endometrial, se puede hablar desde el punto de vista absolutamente científico de un tratamiento profiláctico.

La vigilancia de la alimentación en las enfermas premenopáusicas reduciendo las calorías globales y aumentando las vitaminas, proteínas y minerales mejora el balance endocrino.

Si existen miomas se debe hacer miomectomía en las mujeres jóvenes, e histerectomía en las premenopáusicas. En las multiparas premenopáusicas, con amplios desgarreros perineales y tendencia al prolapso, si se plantea la operación reparadora debe asociarse a la extirpación del útero por vía vaginal. El riesgo adicional es pequeñísimo y en cambio se hace profilaxis del cáncer endometrial y cervical.

En todas las mujeres de más de 40 años con poliposis endouterina y hemorragia uterina funcional, se debe hacer histerectomía por vía vaginal o aplicación de radium a dosis de 2,000 mgms-H.

Tratamiento activo

Se ha considerado el tratamiento activo principalmente en dos aspectos: la cirugía y las radiaciones.

Durante mucho tiempo se ha preconizado, predominantemente, la cirugía en virtud de que las conexiones linfáticas del útero hacen que facilite la operación cuando la enfermedad está en el cuerpo uterino.²⁰⁻²⁹

Se ha preconizado la histerectomía total con extirpación con salpingo ooforectomía bilateral por vía abdominal o vía vaginal.

Sin embargo, en los casos en que ya hay extensión hacia la cervix, la operación no es tan sencilla ni tan radical y, por otra parte, siendo el carcinoma endometrial enfermedad que aqueja a mujeres de edad avanzada y en condiciones

físicas inadecuadas (anemia, infección, diabetes, hipertensión, obesidad, cianosis crónica, etc.), la operación ofrece en ocasiones, riesgos considerables.

En el tratamiento por radiaciones se emplea la curiterpia intracavitaria o la roentgenoterapia externa.

Al hacer la aplicación intracavitaria es muy difícil distribuir bien las dosis en virtud de que la cavidad uterina presenta, a veces, un volumen extraordinariamente grande que no permite el correcto espaciamento de los elementos radiantes. Esto ha hecho que el interés de los radioterapeutas se despierte llegando a presentarse soluciones verdaderamente ingeniosas. Voy a mencionar algunas:

KAPLAN usa una sonda flexible que contiene numerosos tubos de Radium.

CROSSEN ha diseñado un “espaciador” que consiste en tres cápsulas de elementos radiantes que se pueden introducir independientemente.

SCHMITZ ha ideado un aplicador en forma de Y que se adapta maravillosamente en algunos casos.

MARTÍN introduce aplicadores sostenidos por alambres que empujan a los elementos activos no por su extremidad, sino por su parte media pudiendo así angularse según las necesidades del caso.

FRIEDMAN propuso un complicado aditamento que se puede adaptar a diversos ángulos y que ya ha llamado histerostato.

HEYMAN introduce cápsulas en gran cantidad cada una sostenida por un hilo que después se puede extraer.

En el Radiuhemmet de Estocolmo se han diseñado cápsulas radiantes sostenidas por hilos y con filtración de aire y acero inoxidable.

HENDRIES²¹ introduce “un rosario” con cuentas de plástico en cuyo interior se encuentran los elementos radiantes. Un introductor tubular “empaca” el rosario con lo que se obtiene una magnífica distribución.

En ocasiones, una histerografía con radio opaco antes y después de la colocación de los aplicadores, facilita extraordinariamente la técnica.

Cualquiera que sea el procedimiento que se emplee se procurará dar una dosis de 4 a 8,000 miligramos distribuidos en una o dos sesiones con intervalo de ocho días.

DIEKMAN y asociados,¹⁴ en enfermas en quienes no se puede completar el tratamiento con radioterapia externa o con cirugía, repiten la aplicación intracavitaria cada 4 a 8 meses, dos o tres veces.

Terapéutica de radioterapia externa

La radioterapia externa puede dar resultados alentadores pero existe el inconveniente, muy marcado, de que las enfermas con frecuencia son obesas y, por lo mismo, la cantidad de tejido sano irradiado es sumamente considerable y los efectos generales de las radiaciones son muy acentuados. Indudablemente que el empleo de técnicas de radioterapia de movimientos, constituye un progreso definido.

Tratamiento combinado

Varios autores, al observar que en enfermas radiadas e histerectomizadas tardíamente se encuentran en un alto porcentaje neoplasias activas proponen combinar los tratamientos.

Según algunas estadísticas esgrimidas como argumentos por quienes son radioterapeutas o cirujanos a todo trance, el tratamiento combinado ha dado resultados menos favorables que la radiación sola o la cirugía sola. Esta situación tan contradictoria se debe sólo a un error de apreciación: casi todas las enfermas en que se ha hecho tratamiento combinado son en quienes la neoplasia está más avanzada y el caso presenta características de mayor dificultad técnica para uno y otro de los procedimientos; pero si en los casos favorables se combinan los tratamientos, los resultados son excelentes. Con cooperación y destreza se puede atacar este difícil problema en diversos ángulos. (DIEKMAN, RANDALL, SADLER)

En la Clínica de Cáncer de Guadalajara, a cargo del Dr. MANUEL RIEBELING, en el servicio de Ginecología del Hospital Civil y en varias clínicas privadas de Guadalajara, se sigue con frecuencia esta pauta:

En las enfermas con metrorragias y leucorrea sanguinolenta en la época cercana a la menopausia o de edad avanzada en las que no se ha establecido el diagnóstico por examen clínico cuidadoso y estudio citológico, se hace preparación con antibióticos y transfusión si se hace necesario.

Se administra anestesia general o raquídea y bajo la relajación anestésica se repite el tacto vaginal, rectal y combinado. Se practica cistoscopia y exploración ureteral. Enseguida se hace dilatación cervical y legrado completo de la cavidad endometrial. Aprovechando la anestesia se hace aplicación intracavitaria de radium.

Se hace el estudio histológico cuidadoso de todo el material obtenido y, en caso de no encontrar malignidad,

la terapia intracavitaria se interrumpe dando sólo 1,000 miligramos hora con objeto de promover atrofia del endometrio y curar el síndrome de metrorragia uterina funcional.

En el caso contrario, cuando se confirma la existencia de malignidad se prolonga el tratamiento durante las horas que sean necesarias para completar de 4 a 8,000 miligramos. Si la enferma es débil y sus condiciones son desfavorables, se puede interrumpir el tratamiento después de 72 horas y reanudarlo a los ocho días.

Con este tratamiento se disminuye la infección, cesa la hemorragia y el estado general empieza a mejorar. Se aprovecha para imponer una dieta que combata la anemia, obesidad y diabetes si existe. Después de dos meses de tratamiento si la enferma está en condiciones adecuadas para operarse, se procede a la histerectomía por vía abdominal o vaginal, según la experiencia del ginecólogo y, según el tipo de extensión tumoral (previa placa radiográfica de tórax).

A los 15 días de practicada la operación se inicia el tratamiento con radioterapia externa orientando la aplicación según hallazgos quirúrgicos.

Si la enferma no se ha puesto en buenas condiciones operatorias a los dos meses, se procede, desde luego, a hacer la radioterapia externa y se aplaza la operación transitoria o definitivamente.

Debe hacerse siempre estudio urológico completo antes de proceder al tratamiento.

Los resultados de la terapia combinada son halagadores en experiencia; en nuestro medio es limitada por lo que prefiero dar los resultados de RANDALL y colaboradores.³⁸

	330 casos
Enfermas vivas a los 5 años.	
Radium solo	51%
Radium y rayos X	27.8%
Radium e histerectomía	81.6%
Rayos X solo	7%
Radium, RX e histerectomía	50%

Tratamiento paliativo

En los casos en que ya no es posible hacer un tratamiento activo, tenderá a hacer más confortable y llevadera la enfermedad que a veces se prolonga por años.

Se puede hacer aplicación de radioterapia externa para disminuir un poco el edema y las compresiones.

Androgenoterapia y transfusiones

La cirugía paliativa tiene como objetivo derivar la corriente urinaria o intestinal cuando se haga necesario por cistostomía, ureterostomía o colostomía; o bien interrumpir las vías de conducción del dolor por neurotomía, cordotomía o singulectomía.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudian brevemente la histogénesis, fundándola en el desarrollo embrionario. Se describe la anatomía patológica macro y microscópica. Se proponen algunos perfeccionamientos en las técnicas para la detección del cáncer. Se mencionan las técnicas de terapéutica poniendo especial énfasis en el tratamiento combinado.

CONCLUSIONES

La lucha contra el cáncer uterino no es problema de especialistas, sino de todos los médicos que deben sumar sus esfuerzos a fin de descubrir la neoplasia en sus primeros estadios.

No existen tratamientos específicos ni unilaterales. En la solución de este problema se deben movilizar todos los elementos técnicos y humanos.

Lo importante es proteger la salud y la vida de la enferma: lo secundario el predominio de las normas y doctrinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allan, Malcom S. Ten Thousand Vaginal Smears in the private practice of Gynecology. Obstetrics and Gynecology 1955.
2. Ayre JE. Adeno-Acontoma of uterus. Am J Obst Gyn 1945;49:261.
3. Barrows, DN. Late Recurrence in Carcinoma of Fundus Uteri. Am J Obst Gyn 1944;48:423.
4. Bourne, Hilary B, et al. La Review of 306 cases of Endometrial Carcinoma. S. G. and O. Vol. 101:153. Diciembre 1956.
5. Cron RS, et al. Endometrial Carcinoma. Am Journ Obst Gyn 1955;70:548.
6. Clayma MJ. Cannula aspirators for vaginal, endocervical and endometrial cytology. Obstetrics and Gynecology 1955;6:258.
7. Conill V. Tratado de Ginecología. Editorial Labor.
8. Curtis AC. Ginecología. Salvat Edit.
9. Corscaden JA. Gynecologic Cancer. The William and Wilkins Co.
10. Corscaden JA, et al. The Management of Carcinoma of the Corpus. Am J Obst Gyn 1954; 68:737.

11. Cosbie et al. Carcinoma of the Body of the Uterus. Am J Obst Gyn 1954;67:1014.
12. Davis CH. Gynecology and Obstetrics. Volume II W. F. Prior Co.
13. Dockherty MB, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri in Young Women. Am J Obst Gyn 1951;61:699.
14. Dieckmann WJ, et al. The treatment of endometrial carcinoma by means of Intravaginal Radium. Am J Obst Gyn 1955;70:1258.
15. Fischell. Compendio de Embriología Humana. Edit. Labor.
16. Emge LA. Endometrial Cancer and Feminizing Tumors of the Ovaries. Obstetrics and Gynecology 1953;1:511.
17. Finn WF. A Clinico-Pathological Classification of Endometrial Carcinoma based on Physical Findings, Anatomical Extent and Histological Grade. Am J Obst Gyn 1951;62:1.
18. Gladstone SA. Am J Med 1948;6:849.
19. Gladstone SA. Am J Clin Path 1949;19:92.
20. Holzapfel J, et al. Sites of Metastasis of Uterine Carcinoma. Am J Obst Gyn 1955;69:1027.
21. Hendires CH, et al. A bead packing technique for the application of uniform doses of irradiation to the endometrial cavity. Am J Obst Gyn 1955;69:1039.
22. Ingram CB, et al.- The Relationship of Granulosa-Cell Tumors of the Ovary to Carcinoma. Am J Obst Gyn 1944;48:760.
23. Israel LS, et al. Postmenopausal Uterine Bleeding. Obst and Gynecology 1956;7:286.
24. Jones BD, et al. Postmenopausal Bleeding and its Management. Am J Obst Gyn 1951;62: 365.
25. Kotimer HL. Carcinoma of the Female Genitalia. The Williams and Wilkins Co.
26. Lázaro Amador, José.- Comunicación personal.
27. Lewis D. Practice of Surgery. Tomo XI W. Prior Co.
28. Larson J. Estrogens and Endometrial Carcinoma. Collective Review. Obstetrics and Gynecology 1954;3:551.
29. Lefevre H. Node Dissection in Cancer of Endometrium. SG 1956;102:649.
30. Motylloff, L.- Epidermoid Heteroplastia (Heterologous Epidermoid Differentiation of Basal Cells of Endometrium Versus Squamous-Cell Metaplasia. With the Report of a Case of Cholesteoma. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 60:1240. Diciembre 1950.
31. Malcom, B. D. y Col.- Malignant Lesions of the Uterus Associated with Estrogen-Producing Ovarian Tumors. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 61:147. Enero 1951.
32. Novak, E.- Textbook of Gynecology. Williams and Wilkins Col.
33. Novak, Emil y Col.- Endometrial Carcinoma Associated with Feminizing Ovarian Tumors. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 61:774. Abril 1951.
34. Novak, E. R. Y Col.- Ovarian Estromal Changes in Endometrial Cancer. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 65:1099. Mayo 1953.
35. Nieburgs, H. E.-Detection of Cancer in the Cervix Uteri. Use of New Method of Cell Collection. Obstetrics and Gynecology. 7:10. Enero 1956.
36. Ramírez Ramos, Alfonso.- Tesis de la Universidad de Guadalajara.
37. Rogers, Wayne y Col.- Evaluation ps 13.797 Routine Cervical Smears in a Cytology Center. Obstetrics and Gynecology. Vol. 6:487. Noviembre 1955.
38. Randall, J. H. y Col.- Endometrial Carcinoma. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 61:596. Marzo 1951.
39. Regato y Ackerman.- Cáncer. Diagnóstico y Tratamiento. Edit. U.T.E.H.A.
40. Riebeling, Manuel.- Clínica de Cáncer de Guadalajara.- Comunicación personal.
41. Randall, C. L. y Col.- The Probability of Occurrence of the More Common Types of Gynecologic Malignancy. Am Journ Obst. and Gyn. Vol. 68: 1378. Noviembre 1954.
42. Rich J, et al. Gelfoam, Vaginal Smear and Biopsy in the Diagnosis of Uterine Carcinoma. Am J Obst Gyn 1944;59:1029.
43. Sadler J. Problems associated with treatment of cancer of the Endometrium. Am J Obst Gyn 1955;70:17.
44. Stoeckel W. Tratado de Ginecología. Madrid: Morata.
45. Schmitz SHE, et al. Preoperative radiation of endometrial carcinoma. Am J Obst Gyn 1952;64:953.



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, Pfäller 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: _____