



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 77, número 7, julio 2009

CONTENIDO

EDITORIAL

309 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 311 **Embarazo en adolescentes como factor de riesgo para maltrato fetal**
Ruth Yesica Ramos Gutiérrez, Javier Álvaro Barriga Marín, Jesús Pérez Molina
- 317 **Correlación del índice de aclaramiento amilasa-creatinina con la depuración de creatinina endógena en la preeclampsia severa**
Juan Gustavo Vázquez Rodríguez, Polita del Rocío Cruz Cruz, Elizabeth Márquez Hubert
- 323 **Expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en placenta humana a término**
Lilly Cristina Colmenero Salas, Margarita Levario Carrillo, Ana Torres Reyes, Carmen González Horta, Blanca Sánchez Ramírez

CASOS CLÍNICOS

- 329 **Adenosis vaginal y neoplasia intraepitelial de vagina: revisión de la bibliografía y reporte de un caso**
Alejandro González Gleason, Drusso Vera Gaspar, Carlos López Castañares

HACE 55 AÑOS

- 335 **La membrana hialina en la muerte del recién nacido en la cesárea**
Jacinto Rojas Domínguez, Fernando Matienzo

SUPLEMENTO

- Guías de práctica clínica 2008. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia**
- S177 **Manejo de ruptura prematura de membranas pretérmino**

CONTENT

EDITORIAL

309 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ORIGINAL ARTICLES

- 311 **Teenage pregnancy as a risk factor for fetal abuse**
Ruth Yesica Ramos Gutiérrez, Javier Álvaro Barriga Marín, Jesús Pérez Molina
- 317 **Correlation index amylase-creatinine clearance to endogenous creatinine clearance in severe preeclampsia**
Juan Gustavo Vázquez Rodríguez, Polita del Rocío Cruz Cruz, Elizabeth Márquez Hubert
- 323 **Expression of muscarinic cholinergic receptors in human term placenta**
Lilly Cristina Colmenero Salas, Margarita Levario Carrillo, Ana Torres Reyes, Carmen González Horta, Blanca Sánchez Ramírez

CLINICAL CASES

- 329 **Vaginal adenosis and vaginal intraepithelial neoplasia: a review of the literature and a case report**
Alejandro González Gleason, Drusso Vera Gaspar, Carlos López Castañares

55 YEARS AGO

- 335 **Hyaline membrane in the death of the newborn in cesarean section**
Jacinto Rojas Domínguez, Fernando Matienzo

SUPPLEMENT

- Clinical practice guidelines 2008. Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists**
- S177 **Management of preterm premature rupture of membranes**



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 77, número 7, juillet 2009

CONTENIDO

EDITORIAL

309 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 311 **Grossesse chez des adolescentes comme facteur de risque pour maltraitance fœtale**
Ruth Yesica Ramos Gutiérrez, Javier Álvaro Barriga Marín, Jesús Pérez Molina
- 317 **Corrélation de l'indice de clairance amylase-créatinine avec la dépuration de créatinine endogène dans la pré-éclampsie sévère**
Juan Gustavo Vázquez Rodríguez, Polita del Rocío Cruz Cruz, Elizabeth Márquez Hubert
- 323 **Expression de récepteurs cholinergiques muscariniques dans le placenta humain à terme**
Lilly Cristina Colmenero Salas, Margarita Levario Carrillo, Ana Torres Reyes, Carmen González Horta, Blanca Sánchez Ramírez

CLINICAL CASES

- 329 **Adénose vaginale et néoplasie intra-épithéliale du vagin : révision de la bibliographie et communication d'un cas**
Alejandro González Gleason, Drusso Vera Gaspar, Carlos López Castañares

IL Y A 55 ANS

- 335 **La membrane hyaline dans la mort du nouveau-né dans la césarienne**
Jacinto Rojas Domínguez, Fernando Matienzo

SUPLEMENTO

- S177 **Guides de pratique clinique 2008. Collège Mexicain de Spécialistes en Gynécologie et Obstétrique**
Manœuvre de rupture prématurée des membranes avant-terme

CONTEÚDO

EDITORIAL

309 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ARTIGOS ORIGINAIS

- 311 **Gestação em adolescentes como fator de risco para maltrato fetal**
Ruth Yesica Ramos Gutiérrez, Javier Álvaro Barriga Marín, Jesús Pérez Molina
- 317 **Correlação de índice de clareamento da amilase e clareamento da creatinina com a depuração de creatinina endógena na pré-eclâmpsia.**
Juan Gustavo Vázquez Rodríguez, Polita del Rocío Cruz Cruz, Elizabeth Márquez Hubert
- 323 **Expressão de receptores colinérgicos muscarínicos na placenta humana a término**
Lilly Cristina Colmenero Salas, Margarita Levario Carrillo, Ana Torres Reyes, Carmen González Horta, Blanca Sánchez Ramírez

CASOS CLÍNICOS

- 329 **Adenose vaginal e neoplasia intra-epitelial de vagina: revisão de bibliografia e relato de um caso**
Alejandro González Gleason, Drusso Vera Gaspar, Carlos López Castañares

FAZ 55 ANOS

- 335 **A membrana hialina na morte do recém-nascido na cesárea.**
Jacinto Rojas Domínguez, Fernando Matienzo

SUPLEMENTO

- S177 **Guias de prática clínica 2008. Colégio Mexicano de Especialistas em Ginecologia e Obstetrícia**
Gestão de quebra prematura de membranas pré-termino



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2009

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 940.00
Personal:	\$ 920.00
Ejemplares publicados:	\$ 120.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	\$ 160.00 dls.
Personal:	\$ 155.00 dls.

*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 No. 38, Col. Nápoles, 03810 México, D.F.
Tel. 5682-0156.
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®), calle E, manzana 8, número 1, colonia Educación, delegación Coyoacán, CP 04400. Tel.: 5678-2811, fax: 5544-3225. Impresa en: Roma Color S.A. de C.V. Pascual Orozco No. 70, Tel. 3067-5800.
Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York No. 38, Col. Nápoles
Del. Benito Juárez, 03810, México, D.F.
Tels: 5682-0156, 5682-4823,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601
E-mail: ginecolobstetmex@femego.org.mx

Publicidad

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

Publicidad

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



Editada por la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia

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. Gilberto Ramírez Cueto*

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*

Dr. Armando Torres Ramírez*

CONSEJO EDITORIAL

Dr. José Manuel Septién González
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. Jesús Puente Tovar
Dr. Javier Santos González
Dr. Jesús Leal del Rosal

COMITÉ EDITORIAL

Distrito Federal

Dr. Alberto Alvarado Durán
Dra. Judith Ablanado Aguirre
Dr. Manuel Álvarez Navarro
Dr. Carlos Aranda Flores
Dr. Aquiles R. Ayala Ruíz
Dr. René Bailón Uriza
Dr. Francisco Bernardez Zapata
Dr. Rubén Bolaños Ancona
Dr. Herman Brandt
Dr. Rafael G. Buitrón García F.
Dr. Héctor Hugo Bustos López
Dr. Francisco Cabral Castañeda
Dr. Cuauhtémoc Celis González
Dr. Guillermo Díaz Barreiro
Dr. Paolo Di Castro Stringher
Dr. Julio Fernández Alba
Dr. Ángel García Alonso
Dr. Salvador Gaviño Ambríz
Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea
Dra. Patricia Grether González
Dr. Pablo Gutiérrez Escoto
Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Dr. Francisco Ibargüengoitia Ochoa
Dr. Valentín Ibarra Chavarría
Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Dr. Alberto Kably Ambe
Dr. Jorge Kunhardt Rasch
Dr. Roger Lara Ricalde
Dra. María Teresa Leis Márquez
Dra. Josefina Lira Plascencia
Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Dr. José Antonio Moreno Sánchez
Dr. Eduardo S. Neri Ruz
Dr. José Niz Ramos

Dr. Arturo Novoa Vargas
Dr. Javier Ortiz Ibarra
Dr. Carlos Quesnel García-Benítez
Dr. Gilberto Ramírez Cueto
Dr. José Antonio Ruíz Moreno
Dr. Carlos Salazar López Ortíz
Dr. Carlos Sánchez Basurto
Dr. Guillermo Santibáñez Moreno
Dr. Javier Santos González
Dr. Luis Senties Cortina
Dr. Claudio Serviere Zaragoza
Dr. Luis Simón Pereira
Dr. Gilberto Tena Alavez
Dr. Rubén Tlapanco Barba
Dr. Armando Torres Ramírez
Dr. Roberto Uribe Elías
Dr. Drusso Vera Gaspar
Dr. Manuel Villalobos Román
Dr. Antonio Zaldívar Neal

Durango

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar
Dr. Reynaldo Milla Villeda

Guadalajara, Jal.

Dr. Sergio Fajardo Dueñas
Dr. Oscar Flores Carreras
Dr. Efraín Pérez Peña
Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón
Dr. Emigdio Torres Farías
Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez
Dra. Patricia Velázquez Castellanos
Dr. Armando Vera Torres

Hermosillo, Son.

Dr. Jorge González Durazo

León, Gto.

Dr. Antonio Gutiérrez Gutiérrez

Mazatlán, Sin.

Dr. José de Jesús Montoya Romero

Mérida, Yuc.

Dr. Fernando Gasque López
Dr. Luis Alberto Barrera González

Monterrey, NL

Dr. Carlos Félix Arce
Dr. Samuel Hernández Ayup
Dr. Pedro Tonda Ribo

Querétaro, Qro.

Dr. Norberto Plascencia Moncayo

San Luis Potosí, SLP

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz

Tijuana, BC

Dr. David Antonio Nava Muñoz

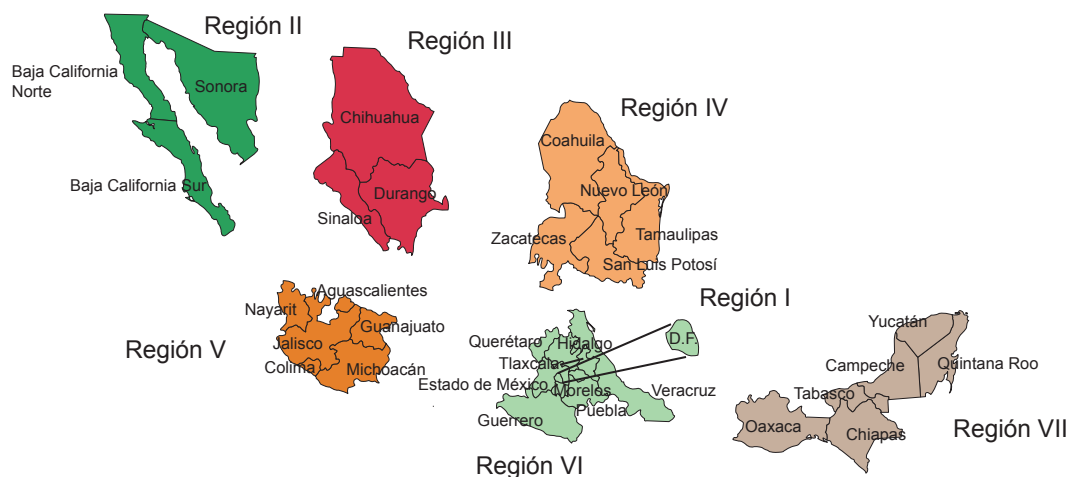
Tlaxcala, Tlx.

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón

Xalapa, Ver.

Dr. Pedro Coronel Brizio

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



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.

Fundada en 1960

Comité Ejecutivo 2007-2009

Dr. René Bailón Uriza
Presidente

Dr. Alberto Kably Ambe
Vicepresidente

Dr. Cuauhtémoc Celis González
Secretario

Dr. Javier Gomezpedroso Rea
Tesorero

Dr. Claudio Serviere Zaragoza
Pro-Secretario

Directores Regionales Periodo 2008 - 2010

Dr. Estanislao Díaz Barriga Díaz
Región I

Dr. Francisco Javier Robles Elías
Región II

Dr. Hernán Duarte Maynes
Región III

Dr. Mauro Javier Muñoz Pérez
Región IV

Dr. Sergio Fajardo Dueñas
Región V

Dr. Javier Montoya Cossío
Región VI

Dr. Ariel Marrufo Sodá
Región VII

Afliada a:



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



FIGO
The 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, EBSO.

El maltrato fetal es cualquier acto que intencionadamente o por negligencia pueda lesionar al embrión o al feto. Una forma de maltrato es que la mujer embarazada no lleve control prenatal de manera adecuada, consuma drogas legales (tabaco, alcohol) o ilegales (marihuana, cocaína, etc.) se induzca al aborto o se maltrate físicamente a la mujer embarazada. Las consecuencias del maltrato al feto pueden ser: retraso mental, retardo en el crecimiento intrauterino, prematurez, malformaciones congénitas, muerte fetal, síndromes de abstinencia de drogas y de muerte súbita. El maltrato al feto es un tema que debe estudiarse, conocerse y evitarse. Una aportación al respecto son los resultados de un estudio, que se comunican en este número de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, que buscó identificar si el embarazo en mujeres adolescentes es factor de riesgo para maltrato fetal.

En la preeclampsia-eclampsia hay daño renal, que puede ser desde hiperazoemia prerrenal hasta el síndrome de insuficiencia renal aguda. La frecuencia de insuficiencia renal aguda en pacientes con preeclampsia-eclampsia es de 1.5 a 2% y se incrementa a 7% cuando se agrega hemorragia masiva o síndrome de HELLP. El patrón de referencia para evaluar la filtración glomerular es la depuración de creatinina endógena. En esta edición se publica un artículo original en donde se describe la correlación entre el índice amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena en pacientes embarazadas con preeclampsia severa.

La placenta es un órgano especializado que realiza numerosas funciones en el desarrollo del feto. El desarrollo fetal normal requiere el aporte materno de nutrientes

dependientes del estado de salud de la madre y de la anatomía y fisiología de la vasculatura útero-placentaria. El crecimiento fetal se regula por señalamiento endocrino, que participa en la invasión trofoblástica, en el establecimiento del flujo sanguíneo a la unidad útero placentaria y en el transporte de nutrientes. A pesar de que los estudios realizados en la placenta humana a término han demostrado que los receptores colinérgicos muscarínicos M1 a M4 se localizan en el sincitiotrofoblasto, en la membrana basal y en la membrana con borde en cepillo de las vellosidades, en ninguno de ellos la metodología ha implicado métodos de microscopia que permitan evidenciar su localización. Por eso, aquí se incluye un artículo que trató de determinar la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en placenta humana a término.

Hace 55 años los doctores Rojas Domínguez y Matienzo escribieron a propósito de la membrana hialina en la muerte del recién nacido en la cesárea. En su artículo señalaron que: “la preocupación del tocoginecólogo ante la urgencia de una intervención cesárea, no es el dilema de la vida de la madre o del hijo; el ideal es la vida de ambos. Aún después de la más paciente espera o de la más exigente urgencia, en la mayor parte de los casos el sufrimiento fetal es el que apremia y decide esta siempre interesante y delicada operación.”

El capítulo de la *Guía de práctica clínica 2008* del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia se refiere al desempeño del médico en caso de pacientes con ruptura prematura de membranas antes del término de la gestación.

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS EN EL MES DE JUNIO DEL 2009

- 1. Mortalidad perinatal en embarazos múltiples**
Ricardo Jorge Hernández Herrera, Yazmín del Rayo Rivas Ortiz, Luis Gerardo Alcalá Galván, René Ramos González, y col
Ginecol Obstet Mex 2009;77(3):147-50.
- 2. Analgesia posoperatoria en ginecoobstetricia**
Mariana Calderón Vidal, Rafael Zamora Meraz, Miriam Zavaleta Bustos, Martín Tulio Santa Rita Escamilla, y col
Ginecol Obstet Mex 2009;77(2):82-88.
- 3. Enfermedad tiroidea: un tema de revisión constante por el ginecólogo, por su frecuencia en las mujeres**
Arturo Zárate, Lourdes Basurto, Renata Saucedo, Marcelino Hernández Valencia
Ginecol Obstet Mex 2009;77(2): 96-102.
- 4. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres**
Patricia Grether González, Mónica Aguinaga Ríos
Ginecol Obstet Mex 2009;77(2):S27-S46.
- 5. Asesoramiento genético en el ámbito perinatal**
María del Rocío Baez Reyes, Dora Gilda Mayén Molina
Ginecol Obstet Mex 2009;77(1):S1-S25.

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.

Embarazo en adolescentes como factor de riesgo para maltrato fetal

Ruth Yesica Ramos Gutiérrez,* Javier Álvaro Barriga Marín,* Jesús Pérez Molina*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: maltrato fetal es cualquier acto que de manera intencional o negligente pueda lesionar al feto.

Objetivo: identificar si el embarazo en mujeres adolescentes es factor de riesgo para maltrato fetal.

Pacientes y método: estudio de casos y controles efectuado en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, de octubre de 2005 a mayo de 2006, en 333 madres, y sus controles, que ocasionaron maltrato fetal. Se consideró maltrato fetal no llevar adecuado control prenatal, consumir drogas legales e ilegales durante el embarazo y la violencia física dirigida a la mujer embarazada. El maltrato fetal se documentó con una entrevista directa a las madres que acudieron para la atención de su parto. Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes formas de maltrato y, posteriormente, se determinó la asociación entre madre adolescente y maltrato fetal, por razón de momios con intervalo de confianza de 95%.

Resultados: hubo maltrato fetal por control prenatal inadecuado en 284 (69.7%) pacientes, consumo de drogas en 100 (24.5%) mujeres y violencia física en 23 (5.6%) embarazadas. La combinación de dos o más formas de maltrato fetal ocurrió en 69 mujeres (20.7%). Al comparar el grupo de casos con sus controles se observó que 54% de las adolescentes llevó control prenatal inadecuado y 37.7% de las adultas; 25.6% de las adolescentes consumieron drogas, 16.6% de las adultas; 4.9% de las adolescentes refirieron recibir violencia física y 2.8% de las adultas no. El embarazo en la adolescencia se asoció con maltrato fetal (RM: 1.9; IC 95%:1.39-2.71).

Conclusiones: el embarazo en mujeres adolescentes es un factor de riesgo para maltrato fetal y la forma más frecuente fue la atención prenatal deficiente.

Palabras clave: maltrato fetal, embarazo en la adolescencia, factor de riesgo.

ABSTRACT

Objective: To identify if pregnancy in adolescence is a risk factor for fetal abuse.

Material and method: A case-control study of 333 mothers that made fetal abuse and its controls, was made between October 2005 and May 2006 at the Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. The fetal abuse was considered when the prenatal attention was deficient and was documented illicit drugs or physics violence to the mother.

The fetal abuse was documented by means of a direct interview to the mother. Was realized a descriptive analyze of different forms of fetal abuse. The Odds ratio was calculated for association between adolescent mother and fetal abuse.

Results: The prenatal attention was deficient in 284 (69.7%), illicit drugs abuse in 100 (24.5%) and physics violence to the mother en 69 (20.7%). The adolescent mothers had more deficient prenatal attention that adult mothers (54 vs 37.7%), used more illicit drugs (25.6 vs 16.6%) and received more physics violence (4.9 vs 2.8%). The pregnancy in adolescent was associated with fetal abuse OR: 1.9 (95% CI: 1.39-2.71).

Conclusions: The pregnancy in adolescent is a risk factor to fetal abuse and the form more frequent was the deficient prenatal attention.

Key words: Fetal abuse, pregnancy in adolescent, prenatal attention, risk factors

RÉSUMÉ

Antécédents: une maltraitance foetale se définit comme n'importe quel acte qui, de manière intentionnelle ou négligente, puisse provoquer des lésions au fœtus.

Objectif: identifier si la grossesse chez des femmes adolescentes est un risque pour la maltraitance foetale.

Patients et méthode: étude cas/contrôles réalisée dans le Nouveau Hôpital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, d'octobre 2005 à mai 2006, chez 333 mères, et leurs contrôles, qui ont provoqué maltraitance foetale. On a considéré maltraitance foetale le fait de ne pas mener un contrôle prénatal adéquat, de consommer des drogues légales et illégales pendant la grossesse et la violence physique dirigée contre la femme en état de grossesse. La maltraitance foetale a été documentée avec une interview directe aux mères qui sont allées pour les soins de leur accouchement. On a réalisé une analyse descriptive des différentes formes de maltraitance et, postérieurement, on a fait la détermination du lien entre mère adolescente et maltraitance foetale, par rapport des côtes avec intervalle de confiance de 95%.

Résultats: il y a eu maltraitance foetale par contrôle prénatal inadéquat chez 284 (69.7%) patientes, consommation de drogues chez 100 (24.5%) femmes et violence physique chez 23 (5.6%) femmes en état de grossesse. La combinaison de deux ou plus formes de maltraitance foetale s'est passée chez 69 femmes (20.7%). Au moment de comparer le groupe de cas avec leurs contrôles on a observé que

54% des adolescentes a mené contrôle prénatal inadéquat, tandis que les adultes (37.7%) et 25.6% des adolescentes ont consommé des drogues en et 16.6% des adultes ; 4.9% des adolescentes a référé avoir reçu violence physique et 2.8% des adultes non. La grossesse chez l'adolescente s'est associé avec maltraitance foetale (RC : 1.9 ; IC 95% ; 1.39-2.71).

Conclusions: la grossesse chez des femmes adolescentes est un facteur de risque pour maltraitance foetale et la forme la plus fréquente a été le soin prénatal déficient.

Mots-clés: maltraitance foetale, grossesse dans l'adolescence, facteur de risque.

RESUMO

Antecedentes: Maltrato fetal é qualquer ato, que de maneira intencional ou negligente possa lesionar o feto.

Objetivo: Identificar se a gravidez em mulheres adolescentes é um fator de risco para o maltrato fetal.

Pacientes e Método: Estudo de casos e controles efetuado em Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, de outubro de 2005 a maio de 2006, em 333 mães e seus controles, que ocasionaram maltrato fetal. Foi considerado maltrato fetal o controle não adequado durante o pré-natal, consumo de drogas legais e ilegais durante a gestação, e, a violência física dirigida à mulher grávida. O maltrato fetal foi documentado através de uma entrevista direta às mães adolescentes e maltrato fetal, com intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Houve maltrato fetal por controle pré-natal inadequado em 284 pacientes (69,7%), consumidoras de drogas em 100 (24,5%), e mulheres grávidas que sofreram violência física em 23 (5,6%). A combinação dos dois ou de outras formas de maltrato fetal ocorreu em 69 mulheres (20,7%). Ao comparar o grupo de casos com seus controles foi observado que, 54% das adolescentes levaram controle pré-natal inadequado, enquanto que as mulheres adultas 37,7%; e 25,6% das adolescentes; em 16,6% das adultas consumiram drogas; sofreram violência física 4,9% entre as adolescentes e 2,8% das mulheres adultas não sofreram. A gravidez na adolescência foi associada com o maltrato fetal (RM:1,9; IC 95%:1,39-2,71).

Conclusões: A gravidez em mulheres adolescentes é um fator de risco para o maltrato fetal e a forma mais frequente foi à atenção pré-natal deficiente.

Palavras-chave: Maltrato fetal, gravidez na adolescência, fator de risco.

Maltrato fetal es cualquier acto que de manera intencional o negligente puede lesionar al embrión o al feto. Se maltrata al feto cuando la embarazada no lleva control prenatal de manera adecuada, consume drogas legales (tabaco, alcohol) o ilegales (marihuana, cocaína, inhalantes u otras sustancias), se induce al aborto, o se maltrata físicamente a la embarazada.¹

La Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA-1993) recomienda que la mujer embarazada de bajo riesgo tenga, como mínimo, cinco consultas prenatales que, preferentemente, deben iniciarse en la decimasegunda semana de embarazo. En este estudio se consideró maltrato fetal por mal control prenatal cuando la mujer embarazada tuvo menos de cinco consultas prenatales o las empezó después de la decimasegunda semana de embarazo. En relación con las drogas legales e ilegales fue el consumo de cualquier cantidad de éstas, porque hasta este momento no está estandarizada la cantidad que no lesione al producto de la gestación. En este estudio no se evaluó el aborto inducido.

Las consecuencias del maltrato fetal pueden ser: retraso mental, retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad, malformaciones congénitas, muerte fetal, síndromes de abstinencia de drogas y de muerte súbita.

Ser madre adolescente se ha considerado factor de riesgo para maltrato al menor en la etapa postnatal; sin embargo, no hay estudios que evidencien si la madre adolescente ocasiona maltrato prenatal. Por este motivo se realizó un estudio de casos y controles, con el objetivo principal de determinar si existe asociación entre embarazo en la adolescentes y maltrato fetal.

* División de Pediatría, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca y Departamento de Reproducción Humana y Crecimiento y Desarrollo Infantil. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. en C J. Jesús Pérez Molina. Calle Salvador Quevedo y Zubieta 750, colonia Independencia, Guadalajara 44340, Jalisco, México. Correo electrónico: j_jesum8@yahoo.com.mx

Recibido: julio, 2008. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ramos GRY, Barriga MJA, Pérez MJ. Embarazo en adolescentes como factor de riesgo para maltrato fetal. Ginecol Obstet Mex 2009;77(7):311-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, no pareado. La población de estudio fueron mujeres que acudieron a recibir atención para el nacimiento de su hijo en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, entre octubre de 2005 y mayo de 2006.

La población de investigación fueron mujeres embarazadas en quienes se identificó maltrato fetal y los controles fueron embarazadas sin maltrato fetal. El tamaño de la muestra tomó en cuenta: alfa de 95%, beta 20%, relación de grupo de estudio 1:1, frecuencia de embarazadas adolescentes con maltrato fetal 27.8%, frecuencia de embarazadas adolescentes sin maltrato fetal de 19.6%. La frecuencia de adolescentes que ocasionaron maltrato fetal se obtuvo de un estudio piloto realizado en 97 madres con maltrato fetal y 97 madres sin éste. El tamaño de muestra sugerido fue de 333 casos y 333 controles.

El maltrato fetal se documentó mediante una entrevista estructurada que se aplicó en forma directa a las madres de los casos y de los controles por un médico y una psicóloga en las primeras 24 horas del nacimiento de su hijo.

Los casos fueron las madres que refirieron llevar control prenatal insuficiente, consumir drogas, como: alcohol, tabaco, cocaína, marihuana entre otras, o si fue agredida físicamente durante el embarazo. Cuando se identificó un caso, la mujer que le seguía y no ocasionó maltrato fetal se tomó como control. Se realizó un análisis descriptivo del grupo de casos y, posteriormente, se evaluó la asociación de ser madre adolescente y maltrato fetal (se analizaron, en conjunto, las diferentes formas de maltrato fetal).

En la evaluación del factor de riesgo la variable dependiente fue el maltrato fetal y la variable independiente ser madre adolescente; es decir, ser menores de 19 años de edad. Todas las entrevistadas firmaron una hoja de consentimiento, previa información acerca de la investigación en la que participaron. Las variables cualitativas se contrastaron con la prueba de la ji al cuadrado. La estimación del riesgo relativo y la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y el maltrato fetal se efectuaron con razón de momios. En todos los cálculos estadísticos el intervalo de confianza fue de 95%. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y Ética del hospital con registro 588/05.

RESULTADOS

Se entrevistaron 1,120 mujeres que acudieron para ser atendidas por el nacimiento de su hijo, de ellas se tomaron 333 (29.7%) casos en quienes se encontró maltrato fetal, y de las restantes se tomó un grupo de 333 controles; es decir, en las que no se encontró maltrato fetal. De los 666 casos y controles, 203 fueron adolescentes y 463 adultas.

De las 333 mujeres que incurrieron en maltrato fetal, la forma más frecuente fue el control prenatal inadecuado en 284 (69.7%) casos, seguido por el consumo de drogas en 100 (24.5%) y agresión física a la mujer embarazada en 23 (5.6%). Un grupo de 69 mujeres (20.7%) realizó combinaciones de las diferentes formas de maltrato fetal. La comparación de éste entre las adolescentes y no adolescentes puede observarse en el cuadro 1.

Cuadro 1. Maltrato fetal en madres adolescentes y no adolescentes

Variable	Adolescente (n=203)		No adolescente (n=463)	
	Núm	%	Núm	%
Control prenatal inadecuado				
Sí	111	54.6	173	37.3
No	92	45.3	290	62.6
Consumo de drogas				
Tabaquismo				
Sí	32	15.7	58	12.5
No	171	84.2	405	87.4
Cocaína				
Sí	5	2.4	6	1.2
No	198	97.5	457	98.7
Marihuana				
Sí	3	1.4	0	0
No	200	98.5	463	100
Alcohol				
Sí	12	5.9	13	2.8
No	191	94	450	97.1
Violencia física				
Sí	10	4.9	13	2.8
No	193	95	450	97.1

El control prenatal inadecuado se observó en 54% de las adolescentes, mientras que en las no adolescentes fue de 37.7%. Los motivos por los que las madres adolescentes y adultas no llevaron adecuado control prenatal fueron diversos. El más frecuente fue la desidia (negligencia) para acudir al cuidado médico de su embarazo en 136

(47.8%), seguido por la falta de recursos económicos en 47 (16.5%); en lugar todavía importante con 13.4% (38) el desconocimiento de que se encontraba embarazada; y con porcentajes menores a 6.6% se enlistan otras causas: (Cuadro 2)

Cuadro 2. Motivos de control prenatal inadecuado

Motivo	Número	%
Desidia	136	47.8
Falta de dinero	47	16.5
Ignoraba que estaba embarazada	38	13.4
No se sentía mal	19	6.6
Por ocultar el embarazo	12	4.2
Le quedaba lejos el Centro de Salud	11	3.8
Miedo a que la despidieran del trabajo	10	3.5
Por no ser derechohabiente	6	2.1
No tenía quién cuidara a sus hijos	3	1
Se atendió con una partera	2	0.7
Total	284	100

En relación con el maltrato fetal por consumo de drogas, éste se presentó en 100 casos (24.4%), de los cuales las adolescentes las consumieron en 25.6% y las no adolescentes en 16.6%. Las drogas que más consumieron las adolescentes y adultas fueron las legales, representadas por el tabaco en 69.2% (90) casos, seguidas por alcohol 19.2% (25) y de las ilegales la cocaína en 11 (8.5%), marihuana en 3 (2.3%) y heroína 1 (0.7%).

De las 100 mujeres que consumieron drogas durante el embarazo, sólo 68 (68.6%) fumaron y nueve (9%) consumieron alcohol exclusivamente. Un grupo de 23 (23.2%) mujeres realizó combinaciones de las diferentes sustancias; la principal fue el consumo de tabaco con alcohol en nueve casos (9%), tabaco con cocaína en cinco casos (5%), la combinación de tabaco, cocaína y alcohol en otros cinco casos (5%). Una mujer consumió tabaco, cocaína, alcohol y heroína. (Cuadro 3)

La violencia física durante la gestación se registró en 23 casos (5.6%), las adolescentes fueron agredidas en 4.4% y las no adolescentes en 2.1%. El agresor principal fue la pareja sentimental en 11 mujeres (47.8%), la agresión por un hermano en 7 (30.4%) mujeres, por una vecina en 5 (21.7%).

Al comparar el grupo de casos (maltrato fetal) contra el grupo de controles (no maltrato fetal), el factor de riesgo ser madre adolescente fue más frecuente en los casos ($p=$

0.0001); su coexistencia se asoció con, aproximadamente, el doble de casos de maltrato fetal (RM =1.9; IC95%: 1.39-2.71). (Cuadro 4)

Cuadro 3. Drogas consumidas durante el embarazo

Droga	Número	%
Tabaco	68	68.6
Alcohol	9	9
Tabaco + cocaína + alcohol	5	5
Tabaco + alcohol	9	9
Tabaco + cocaína	5	5
Tabaco + marihuana	2	2
Marihuana + alcohol	1	1
Tabaco + cocaína + alcohol + heroína	1	1
Total	100	100

DISCUSIÓN

La principal forma de maltrato fetal observada en este estudio fue la falta de control prenatal, seguida del consumo de drogas legales e ilegales y, por último, la agresión física ejercida a la mujer embarazada. Por el momento, no hay estudios en los que se investiguen, en conjunto, todas las formas de maltrato fetal porque los existentes abordan cada causa por separado.

Nuestro estudio deja ver, en forma significativa, la poca importancia que le dan algunas mujeres a la consulta prenatal porque el motivo por el que no acudieron fue diferente a lo reportado en la bibliografía; la negligencia es sinónimo de desidia;³ sin embargo, algunas mujeres pretextaron, como señalan otros autores, la falta de recursos económicos para asistir al control prenatal. En un estudio realizado en relación con adolescentes embarazadas⁴ se reporta que el motivo para no asistir al control prenatal fue la falta de recursos económicos, el desinterés del compañero por el embarazo, el embarazo no deseado y mujeres que habían sido víctimas de maltrato físico durante la gestación.

El control prenatal busca identificar factores de riesgo en la gestante y detectar enfermedades que puedan afectar el transcurso normal del embarazo y la salud del recién nacido con el propósito de adelantar acciones preventivas y terapéuticas que benefician la salud materna y perinatal.⁵

Las drogas consumidas por las mujeres de este estudio fueron legales (tabaco y alcohol) y de las ilegales la cocaína y marihuana. Las drogas que consumieron las

Cuadro 4. Madre adolescente como factor de riesgo para maltrato fetal

	<i>Maltrato fetal</i>	<i>%</i>	<i>Sin Maltrato fetal</i>	<i>%</i>	<i>p</i>	<i>Razón de Momios</i>	<i>IC 95%</i>
Adolescente	128	61.2	81	38.7	<0.0001	1.9	(1.391-2.712)
No adolescente	205	44.8	252	55.1			
Total	333		333				

mujeres durante el embarazo, en un estudio realizado en Cuba, fueron marihuana y tabaco, seguidas por cocaína, solventes y anfetaminas.⁶ La discrepancia entre el consumo reportado por este autor y nuestro estudio quizá obedezca al patrón de consumo propio de la localidad donde se efectuó la investigación. El consumo de diversos tipos de drogas por la mujer embarazada se ha asociado en la bibliografía científica con teratogénesis estructural (malformaciones) y funcional (alteraciones del sistema nervioso central en ausencia de malformaciones evidentes y manifestadas con alteraciones neuroconductuales en el desarrollo infantil).⁷

Hasta el momento, no se conoce una cantidad estandarizada de consumo sin consecuencias en el feto; por esto a toda mujer embarazada debe recomendársele la total abstinencia de cualquier tipo de droga durante su embarazo.⁷

En cuanto a la violencia física a la mujer embarazada, como forma de maltrato fetal, algunos autores refieren que las embarazadas tienen riesgo de maltrato más alto que las no embarazadas.^{8,9} En nuestro estudio se encontró que la violencia física en el embarazo fue la forma menos frecuente de maltrato fetal; sin embargo, es de resaltar que sólo se tomó la agresión física y no la violencia psicológica, económica y sexual, como en otros estudios.^{9,10}

En este estudio existió asociación del embarazo en la adolescencia como factor de riesgo para el maltrato fetal. Existen estudios donde refieren a la adolescente como factor de riesgo para llevar mal control prenatal, consumir drogas y ser agredida físicamente durante la gestación. Sin embargo, no las comparan con las embarazadas de mayor edad.^{8,11} Existen otros estudios que describen a las mujeres que ocasionaron maltrato fetal con límites de edad de 15 y 40 años; el promedio de edad de las mujeres maltratadoras estuvo entre 20 y 35 años, sin estratificación entre adolescentes y no adolescentes.^{9,10,12-14} Un estudio elaborado con el propósito de conocer la repercusión del embarazo en adolescentes compara un grupo de casos, con promedio de edad, de 16 años (límites 14 y 18) con un grupo de

controles, con promedio de edad de 25 años (límites 19 y 41) y reporta que el control prenatal fue deficiente en el grupo de los casos en 63% y en 42% de los controles; el tamaño de la muestra fue pequeño y sólo se tomó el control prenatal como variable de estudio.¹⁵ En el Instituto Nacional de Perinatología las adolescentes sí llevan adecuado control prenatal. Esa institución cuenta con un grupo multidisciplinario de atención a la adolescente embarazada.¹⁶ No existe un estudio específicamente orientado, como el nuestro, a considerar el embarazo en la adolescencia como factor de riesgo para maltrato fetal y donde se tomen en cuenta todas estas formas de maltrato.

Tratar de explicar por qué el embarazo en la adolescencia es factor de riesgo para maltrato fetal, como se observó en este estudio, resulta complejo. Algunos conocimientos generales sugieren que esto podría deberse a la poca conciencia de su salud, resultando muy difícil asumir el autocuidado debido a las circunstancias en que ocurrió el embarazo y las dificultades que éste plantea.

REFERENCIAS

1. Hobbs CJ, Hanks HIG, Wynne JM. Fetal Problems. In: Hobbs CJ, Hanks HGI, Wynne JM (eds). Child abuse and neglect. A clinicians hand book. Edimburg: Churchill Livingstone, 1993;pp:201-12.
2. Loredó AA, García PC, Monroy VA. Abuso fetal: una condición infamante. En: Loredó AA, editor. Maltrato en niños y adolescentes. México: Editores de Textos Mexicanos, 2004;pp:150-69.
3. Alboukrek A, Fuentes SG. Diccionario de sinónimos y antónimos e ideas afines. México: Larousse, 2000;p:157.
4. Núñez RH, Elizondo UA, Monge RR. El control prenatal en adolescentes embarazadas en Costa Rica. Bol Méd Hosp Infant Méx 2002;59:555-61.
5. Herrera JA. Evaluación del riesgo obstétrico en el cuidado prenatal. Coloma Med 2002;33:21-25.
6. De la Rosa Moreno EI, Castillo FM, Méndez LL, González GM. Revisión de casos registrados en el Hospital Metropolitano Dr. Bernardo Sepúlveda de mujeres que consumen sustancias no permitidas durante el embarazo. Salud Cum Propositum Vital 2004;1:1-6.

7. Aguilera C, Izarra A. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. *Med Clin* 2005;125:714-6.
8. Paredes SS, Villegas AA, Meneases RA, Rodríguez RE, Andersson N. Violencia física intrafamiliar contra la embarazada: un estudio con base poblacional en Ometepec, Guerrero, México. *Salud Pública Méx* 2005;47:335-41.
9. Cuevas S, Blanco MJ, Juárez C, Palma O, Valdez SR. Violencia y embarazo en usuarias del sector salud en estados de alta marginación en México. *Salud Pública Méx* 2006;48:1-13.
10. Núñez RP, Monge RR, Gríos DC, Elizondo MA, Rojas CA. La violencia física, psicológica, emocional y sexual durante el embarazo: riesgo reproductivo predictor de bajo peso al nacer en Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14:1-10.
11. Zapata L. Repercusiones de la violencia basada en el género sobre el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66:1-10.
12. Márquez GA, Pozo MF, Sierra RM, Sierra HR, y col. Perfil de las embarazadas que no acuden a un programa de educación materna. *Medicina de Familia* 2001;3: 239-43.
13. Castro R, Ruíz A. Prevalencia y severidad de la violencia contra mujeres embarazadas, México. *Salud Pública Méx* 2004;38:1-7.
14. Payito CC, Campo OP. Relación entre la violencia contra la mujer en la pareja y el embarazo no planeado: análisis de una muestra nacional de Colombia. *Int Fam Plan Perspect* 2004;30:165-73.
15. Auchter MC, Balbuena MO. El impacto del embarazo en adolescentes menores de 19 años. Experiencia en Ciudad Corrientes. *Rev Enferm Hosp* 2002;6:5-9.
16. Lira PJ, Simón PL. La adolescente embarazada. Un problema de salud pública. *Cir Ciruj* 2001;69:300-3

Correlación del índice de aclaramiento amilasa-creatinina con la depuración de creatinina endógena en la preeclampsia severa

Juan Gustavo Vázquez Rodríguez,* Polita del Rocío Cruz Cruz,* Elizabeth Márquez Hubert*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: en las pacientes embarazadas con preeclampsia severa la lesión tubular puede condicionar insuficiencia renal aguda.

Objetivo: describir la correlación entre el índice amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena en pacientes embarazadas con preeclampsia severa.

Material y método: estudio piloto, transversal, efectuado en 28 mujeres con embarazo de 20 a 40 semanas, complicadas con preeclampsia severa a quienes se determinó la concentración de creatinina y amilasa en sangre y orina para calcular el índice amilasa-creatinina (%). De acuerdo con el resultado, se formaron dos grupos: grupo A ($> 3\%$) y grupo B ($\leq 3\%$). Se describió la correlación entre el índice amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena. El análisis estadístico se efectuó con medidas de tendencia central y dispersión, prueba de la T de Student, coeficiente de correlación de Pearson (r) y regresión lineal.

Resultados: el grupo A incluyó 23 casos (82%) y el grupo B cinco casos (18%). El índice amilasa-creatinina(%) del grupo A fue 5.22 ± 1.6 y del grupo B: 2.41 ± 0.41 ($p = 0.001$). La depuración de creatinina endógena (mL/min./1.73 m² SC) del grupo A fue 105.6 ± 9.71 y del grupo B: 132.10 ± 7.95 ($p = 0.54$). El coeficiente de correlación de Pearson entre el índice de amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena del grupo A fue -0.43 y del grupo B: -0.25 .

Conclusión: existe una correlación negativa, moderadamente significativa, entre el índice de amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena.

Palabras clave: índice de aclaramiento amilasa-creatinina, depuración de creatinina endógena, preeclampsia severa, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: tubular lesion may cause acute renal insufficiency in pregnant patients with severe preeclampsia.

Objective: To describe the correlation between the amylase / creatinine clearance ratio and endogenous creatinine depuration in pregnant patients with severe preeclampsia.

Material and method: transversal study (pilot study) twenty eight women with pregnancies of 20 to 40 weeks complicated by severe preeclampsia were studied. Subjects had serum and urine creatinine and amylase determinations to calculate the amylase / creatinine clearance ratio (%). According to the results, two groups were formed: group A ($> 3\%$) and group B ($\leq 3\%$). The correlation between amylase / creatinine clearance ratio and endogenous creatinine depuration was evaluated. Statistical analysis: measures of central tendency and dispersion, Student's t-test, Pearson correlation coefficient (r) and linear regression were used.

Results: group A included 23 cases (82%) and group B included 5 cases (18%). Amylase / creatinine clearance ratio (%) for group A was 5.22 ± 1.6 and for group B was 2.41 ± 0.41 ($p = 0.001$). The endogenous creatinine depuration (mL / min./ 1.73 m² SC) for group A was 105.6 ± 9.71 and for group B was 132.10 ± 7.95 ($p = 0.54$). The r between amylase / creatinine clearance ratio and endogenous creatinine depuration for group A was -0.43 and for group B was -0.25 .

Conclusions: a moderately significant negative correlation exists between amylase / creatinine clearance ratio and endogenous creatinine depuration.

Key words: amylase / creatinine clearance ratio, endogenous creatinine depuration, severe preeclampsia, pregnancy.

RÉSUMÉ

Antécédents: chez les patientes en état de grossesse avec pré-éclampsie sévère, la lésion tubulaire peut conditionner insuffisance rénale aiguë.

Objectif : décrire la corrélation entre l'indice amylase-crétinine et la dépuración de créatinine endogène chez des patientes en état de grossesse avec pré-éclampsie sévère.

Matériel et méthode: étude pilote, transversale, effectuée auprès de 28 femmes avec grossesse de 20 à 40 semaines, compliquées avec pré-éclampsie sévère et à qui l'on a fait la détermination de la concentration de créatinine et amylase sur sang et urine pour faire le calcul de l'indice amylase-crétinine (%). Selon le résultat, on a formé deux groupes : groupe A ($>3\%$) et groupe B ($\leq 3\%$). On a décrit la corréla-

tion entre l'indice amylase-créatinine et la dépuración de créatinine endogène. L'analyse statistique a été effectuée avec des mesures de tendance centrale et dispersion, test *t* de Student, coefficient de corrélation de Pearson et régression linéale.

Résultats: le groupe A s'est composé de 23 cas (82%) et le groupe B de cinq cas (18%). L'indice d'amylase-créatinine (%) du groupe A a été 5.22 ± 1.6 et du groupe B : 2.41 ± 0.41 ($p = 0.001$). La dépuración de créatinine endogène (mL/min/1.73 m² SC) du groupe A a été 105.6 ± 9.71 et du groupe B: 132.10 ± 7.95 ($p = 0.54$). Le coefficient de corrélation de Pearson entre l'indice d'amylase-créatinine et la dépuración de créatinine endogène du groupe A a été -0.43 et du groupe B : -0.25.

Conclusion: il existe une corrélation négative, modérément significative, entre l'indice d'amylase-créatinine et la dépuración de créatinine endogène.

Mots-clés: indice de clairance amylase-créatinine, dépuración de créatinine endogène, pré-éclampsie sévère, grossesse.

RESUMO

Antecedentes: Nas pacientes grávidas com pré-eclâmpsia severa a lesão tubular pode condicionar insuficiência renal aguda.

Objetivo: Descrever a correlação entre o índice amilase/creatinina e a depuração de creatinina endógena nas pacientes grávidas com pré-eclâmpsia severa.

Material e Método: Estudo piloto, transversal, efetuado em 28 mulheres com gravidez de 20 a 40 semanas, com complicação por pré-eclâmpsia severa, o qual foi determinado concentração de creatinina e amilase no sangue e urina para calcular o índice amilase/creatinina (%). De acordo com o resultado foram formados dois grupos: grupo A (> 3%) e grupo B ($\leq 3\%$). Foi analisada a correlação entre o índice de amilase/creatinina e a depuração de creatinina endógena. A análise estatística foi efetuada com medidas de tendência central e dispersão, prova de *t* de student, coeficiente de correlação de Pearson (R) e regressão linear.

Resultados: O grupo A incluiu 23 casos (82%) e o grupo B cinco casos (18%). O índice amilase/creatinina (%) do grupo A foi de $5,22 \pm 1,6$ e do grupo B foi de $2,41 \pm 0,41$ ($p = 0,001$). A depuração de creatinina endógena (mL/min./1,73 m² SC) do grupo A foi de $105,6 \pm 9,71$ e do grupo B foi de $132,10 \pm 7,95$ ($p = 0,54$). O coeficiente de correlação de Pearson entre o índice de amilase/creatinina e a depuração de creatinina endógena do grupo A foi de -0,43 e do grupo B foi de -0,25.

Conclusão: Existe uma correlação negativa, moderadamente significativa entre o índice de amilase/creatinina e a depuração de creatinina endógena.

Palavras-chave: Índice de clareamento amilase/creatinina, depuração de creatinina endógena, pré-eclâmpsia severa, gravidez.

La participación renal en la preeclampsia-eclampsia es ampliamente reconocida, sus manifestaciones van desde la hiperazoemia prerrenal hasta el síndrome de insuficiencia renal aguda.^{1,2,3} La frecuencia de insuficiencia renal aguda en la preeclampsia-eclampsia es de 1.5 a 2%^{4,5} y se incrementa a 7% cuando se asocia con

hemorragia masiva o síndrome de HELLP.⁶ En el contexto de insuficiencia multiorgánica, la frecuencia se incrementa y la necesidad de utilizar diálisis y la mortalidad materna son mayores.⁷ El patrón de referencia para evaluar la filtración glomerular es la depuración de creatinina endógena.⁸ La función tubular se estima con el cálculo de las fracciones de excreción renal: sodio (FE_{Na}), potasio (FE_K), bicarbonato (FE_{HCO3}) y la osmolaridad (FE_{Osm}), cuya utilidad se ha demostrado en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda.⁹

Otra prueba para evaluar la función tubular, poco abordada, es el índice de aclaramiento amilasa-creatinina descrito por primera vez en 1969 por Levitt, Rapoport y Cooperband.¹⁰ Se trata de un porcentaje del aclaramiento en el túbulo contorneado proximal de la creatinina y la amilasa del suero y del líquido del filtrado glomerular. Se puede calcular fácilmente a partir de una muestra simultánea de orina y sangre de la paciente al primer contacto. Ha resultado útil para demostrar lesión tubular en la enfermedad pancreática^{10,11} o extrapancreática.^{11,12,13} El índice

* Unidad de Cuidados Intensivos de adultos. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez. Allende 116-13. Texcoco, 56100, Estado de México. Correo electrónico: juangustavovazquez@hotmail.com

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Vázquez RJG, Cruz CPR, Márquez HE. Correlación del índice de aclaramiento amilasa-creatinina con la depuración de creatinina endógena en la preeclampsia severa. Ginecol Obstet Mex 2009;77(7):317-22.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de aclaramiento amilasa-creatinina se incrementa cuando se reduce la reabsorción tubular de la amilasa, con lo que su concentración urinaria es mayor.¹⁴

En la mujer embarazada con ≥ 30 mL/min/1.73 m² SC el índice de aclaramiento amilasa-creatinina se incrementa de manera inversamente proporcional a la declinación de la depuración de creatinina endógena.¹⁵ Cuando la depuración de creatinina endógena materna es < 30 mL/min/m² SC su correlación con la depuración de creatinina endógena se pierde.¹⁵ En el contexto de la preeclampsia-eclampsia, en 1980 DeVore, Bracken y Berkowitz¹⁶ encontraron que el índice de aclaramiento amilasa-creatinina se incrementa en los casos de toxemia complicados con dolor abdominal, lo que relacionaron, más bien, con pancreatitis que con lesión tubular.

En las últimas dos décadas no existen trabajos adicionales del tema, lo que motivó la realización de este estudio piloto cuyo objetivo fue describir la correlación entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena en pacientes embarazadas con preeclampsia severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio piloto, que incluyó a 28 pacientes embarazadas con preeclampsia severa atendidas en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Todas reunieron los siguientes criterios de selección: cualquier edad y paridad, embarazo de 20 a 40 semanas, diagnóstico de preeclampsia severa congruente con el criterio recomendado por el comité de terminología del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG),¹⁷ sin antecedente de nefropatía o enfermedades crónicas extrarrenales, sin hipertensión pregestacional y sin preeclampsia-eclampsia previa. Ninguna tenía alguna causa de hiperamilasemia aguda o crónica (pancreatitis, obstrucción o inflamación intestinal, traumatismo hepático, hepatitis, salpingitis, enfermedad esofágica o ácido-péptica, parotiditis o coledocolitiasis).

A todas las pacientes se les tomó una muestra simultánea de sangre y orina a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos para determinar la concentración sérica y urinaria de creatinina (mg/dL) y amilasa (UI/L). La creatinina se determinó mediante el método modificado de la reacción cinética de Jaffe descrito por

Larsen,¹⁸ adaptado a un auto-analizador de flujo continuo. La amilasa sérica y urinaria se cuantificaron mediante el método descrito por Zinterhofer y col.¹⁹ El índice de aclaramiento amilasa-creatinina se calculó aplicando la fórmula original descrita en 1969 por Levitt, Rapoport y Cooperband,¹⁰ como sigue:

$$\text{índice de aclaramiento amilasa-creatinina/creatinina (\%)} = \frac{[\text{amilasa urinaria}] \times [\text{creatinina sérica}] \times 100}{[\text{amilasa sérica}] \times [\text{creatinina urinaria}]}$$

En mujeres sanas no gestantes, el valor normal del índice de aclaramiento amilasa-creatinina es $3.3 \pm 0.3\%$ y en pacientes con función renal intacta y embarazo, específicamente de la semana 20 a la 40, es $2.63 \pm 0.23\%$. Para fines de este estudio piloto se consideró normal un índice de aclaramiento amilasa-creatinina $\leq 3\%$ y anormal $> 3\%$.

La depuración de creatinina endógena se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault²⁰ multiplicando el resultado final por 0.85 como valor constante de corrección para el sexo femenino:

$$\begin{aligned} \text{depuración de creatinina endógena} &= 140 - \text{edad (años)} \\ &\times \text{peso (kg)} \times 0.85 \\ &72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)} \end{aligned}$$

En mujeres embarazadas con función renal normal, el valor de la depuración de creatinina endógena es de 110 a 150 mL/min/1.73 m² SC durante toda la gestación.

De acuerdo con el resultado del índice de aclaramiento amilasa-creatinina se formaron dos grupos: al grupo A se asignaron las pacientes con índice de aclaramiento amilasa-creatinina anormal ($> 3\%$) y al grupo B con índice de aclaramiento amilasa-creatinina normal ($\leq 3\%$). Para cumplir con el objetivo del estudio se describió la correlación entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena en cada grupo. Además, se compararon la edad materna, paridad, presión arterial media (TAM) (mmHg), uresis (mL/h), creatinina y amilasa en suero y orina, índice de aclaramiento amilasa-creatinina, depuración de creatinina endógena y la correlación de Pearson por grupos, además de la regresión lineal entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena del conjunto de las 28 pacientes estudiadas.

Tratamiento estadístico: se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, prueba de la t de Student, coeficiente de correlación de Pearson (r) y regresión lineal. Las variables numéricas se reportan como media $\pm$ desviación estándar y las proporciones en porcentaje. Se tomó como valor significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

De las 28 pacientes estudiadas, 23 (82%) formaron el grupo A y 5 (18%) el grupo B (figura 1). No hubo diferencia en la edad (grupo A 27.9 ± 6.6 vs grupo B 31.4 ± 4.5 años, $p = 0.38$), paridad (grupo A 2 vs grupo B 2, mediana = 2 gestaciones), TAM (grupo A 116 ± 17.07 vs grupo B 128.4 ± 17.6 mmHg, $p = 0.153$) y uresis (grupo A 83.7 ± 38.7 vs grupo B 120.5 ± 66.6 mL/h, $p = 0.104$).

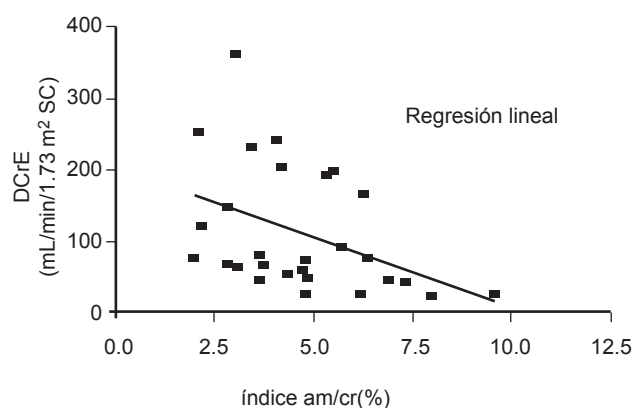


Figura 1. Distribución de pacientes por grupos, según el resultado del índice de aclaramiento amilasa-creatinina. Se muestra la media $\pm$ desviación estándar de la depuración de creatinina endógena de cada grupo.

Cuadro 1. Resultados de los valores de creatinina y amilasa sérica y urinaria, índice de aclaramiento amilasa-creatinina, depuración de creatinina endógena y r de las 28 pacientes por grupos

Parámetro	Grupo A (índice am / cr > 3) n = 23 (82%)	Grupo B (índice am / cr $\leq$ 3) n = 5 (18%)	Valor p
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 ± 0.53	0.78 ± 0.30	0.382
Creatinina urinaria (mg/dL)	82.39 ± 65.97	85.60 ± 79.62	0.925
Amilasa sérica (UI/L)	70.57 ± 73.12	49.80 ± 6.05	0.537
Amilasa urinaria (UI/L)	317.65 ± 157.70	170.40 ± 26.77	0.091
Índice de aclaramiento amilasa-creatinina/creatinina (%) *	5.22 ± 1.67	2.41 ± 0.41	0.001
Depuración de creatinina endógena (mL/min/ 1.73 m ² SC)	105.6 ± 9.71	132.10 ± 7.95	0.54
r (índice am / cr vs DCrE)	- 0.43	- 0.25	-

cr = creatinina; am = amilasa. * IC 1.24 a 4.37, poder 95%, α 0.05

Tampoco se encontró diferencia significativa por grupos (cuadro 1) en el valor de la creatinina sérica ($p = 0.382$) y urinaria ($p = 0.925$) ni en la amilasa sérica ($p = 0.537$) y urinaria ($p = 0.091$). El índice de aclaramiento amilasa-creatinina del grupo A fue 5.22 ± 1.67 y del grupo B 2.41 ± 0.41 resultando una diferencia significativa ($p = 0.001$, IC 1.24 a 4.37, poder = 95%, valor $\alpha = 0.05$). La depuración de creatinina endógena del grupo A fue 105.6 ± 9.71 y del grupo B 132.10 ± 7.95 sin mostrar diferencia ($p = 0.54$). La correlación de Pearson entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena del grupo A fue - 0.43 y del grupo B - 0.25. Para ambos grupos se interpretó como una correlación negativa moderadamente significativa. La figura 2 muestra gráficamente el resultado de la regresión lineal entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena de las 28 pacientes estudiadas.

DISCUSIÓN

En este estudio piloto, el índice de aclaramiento amilasa-creatinina se encontró incrementado en 23 casos (82%), una cifra más alta que la reportada por DeVore, Bracken y Berkowitz¹⁶ quienes lo encontraron elevado en 6 de 14 pacientes embarazadas con toxemia (42.8%). La diferencia significativa del índice de aclaramiento amilasa-creatinina entre el grupo A y B ($p = 0.001$) no se reflejó en la concentración sérica y urinaria de creatinina y amilasa ni en la depuración de creatinina endógena de cada grupo. Además, la correlación de Pearson entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena resultó negativa interpretada como moderadamente significativa en cada grupo.

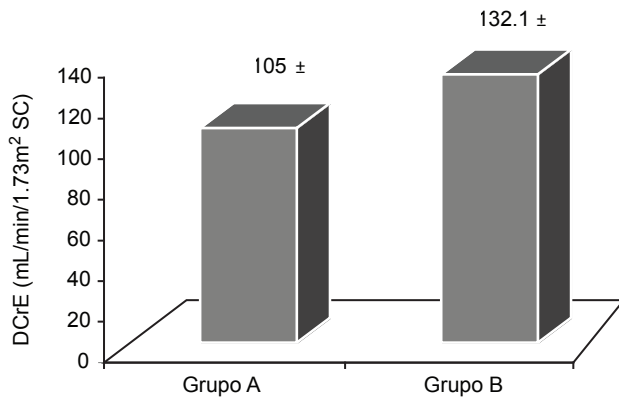


Figura 2. Regresión lineal entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena de las 28 pacientes embarazadas con preeclampsia severa.

Si bien la determinación del índice de aclaramiento amilasa-creatinina claramente definió dos grupos diferentes de pacientes respecto a la evaluación de su función tubular (alterada o normal), no tuvo sustento en relación con el deterioro o normalidad de la depuración de creatinina endógena de cada grupo al momento de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Varios factores pueden explicar los resultados de nuestro estudio. Es posible que un periodo corto de evolución de la preeclampsia severa con escasa repercusión renal, el amplio rango de los valores de laboratorio de amilasa y creatinina reportados o, bien, el reducido número de casos incluidos en el estudio hayan limitado los hallazgos. El incremento del tamaño de la muestra y el seguimiento con determinaciones periódicas del índice de aclaramiento amilasa-creatinina en la evolución de las pacientes embarazadas con preeclampsia severa pueden ayudar a enriquecer los resultados encontrados en este trabajo.

Desde el punto de vista fisiopatológico se conoce que la lesión tubular antecede a la declinación de la depuración de creatinina endógena,²⁰ lo cual se ha comprobado en las pacientes críticas con insuficiencia renal aguda.⁹ En este contexto, pensamos que las determinaciones del índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena no se excluyen, sino que pueden ser complementarias porque la primera evalúa la función tubular y la segunda la filtración glomerular, respectivamente. Por tanto, en pacientes embarazadas con preeclampsia severa tratadas en la unidad de cuidados intensivos se sugiere la realización de ambas pruebas de

laboratorio y que se incluyan en el protocolo de estudio de la función renal.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio piloto encontramos una correlación negativa moderadamente significativa entre el índice de aclaramiento amilasa-creatinina y la depuración de creatinina endógena en pacientes embarazadas con preeclampsia severa.

REFERENCIAS

- Vázquez RJG. Preeclampsia-eclampsia. En: Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, CMN La Raza, IMSS. Cap. 40 de: Fundamentos en ginecología y obstetricia. 1ª ed. México: Méndez Editores, 2004; pp: 391-98.
- Vázquez RJG. Fisiopatología y tratamiento del daño endotelial por toxemia del embarazo. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1995;9(3):87-91.
- Vázquez RJG. Daño renal en preeclampsia-eclampsia. *Nefrología mexicana* 1997; 18(1):23-32.
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:253-56.
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:77-78.
- Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1682-90.
- Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez BTE, Ávila EF, et al. Insuficiencia renal aguda en la preeclampsia-eclampsia. *Nefrología mexicana* 1999;20(2):69-72.
- Briones GJC, Díaz de León PM, Meza VM, García RL, et al. Disfunción renal en la preeclampsia-eclampsia. *Nefrología mexicana* 1999;20(2):65-68.
- Cruz ME, Hernández RME, Molinar RF. Utilidad de las fracciones de excreción en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997; 11(3):82-83.
- Levitt MD, Rapoport M, Cooperband SR. The renal clearance of amylase in renal insufficiency: acute pancreatitis and macroamylasemia. *Ann Intern Med* 1969;71:919-25.
- Warshaw AL, Fuller AF. Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1975;292:325-28.
- Levine RI, Glauser FI, Berk JE. Enhancement of the amylase-creatinine clearance ratio in disorders other than pancreatitis. *N Engl J Med* 1975;292:329-32.
- Aderka D, Tene M, Graff E, Levo Y. Amylase-creatinine clearance ratio. A simple test to predict Gentamicin Nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 1988;148:1093-96.

14. Johnson SG, Ellis CJ, Levitt MD. Mechanism of increased renal clearance of amylase-creatinine in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1976;295:1214-17.
15. Payne EB. Interpretation of amylase clearance in patients with abnormal creatinine clearance. *Br Med J* 1978;1:22-25.
16. DeVore GR, Bracken M, Berkowitz RL. The amylase/creatinine ratio in normal pregnancy and pregnancies complicated by pancreatitis, hyperemesis gravidarum and toxemia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:747-54.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:175-83.
18. Larsen K. Creatinine assay by a reaction-kinetic approach. *Clin Chem Acta* 1972;41:209-17.
19. Zinterhofer L, Wardlaw S, Jatlow P. Nephelometric determination of pancreatic enzymes I. Amylase. *Clin Chim Acta* 1973;43:5-12.
20. Kjellstrand CP, Kjellstrand C. Urinary and chemistries in the differential diagnosis of prerenal failure and acute tubular necrosis. *Sem Nephrol* 1985;5(3):224-33.

Expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en placenta humana a término

Lilly Cristina Colmenero Salas,* Margarita Levario Carrillo,** Ana Torres Reyes,* Carmen González Horta,* Blanca Sánchez Ramírez*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: los estudios realizados en la placenta humana a término han demostrado que los receptores colinérgicos muscarínicos M1 - M4 se localizan en el sincitiotrofoblasto, en la membrana basal y en la membrana con borde en cepillo de las vellosidades. Sin embargo, en ambos estudios la metodología no ha implicado métodos de microscopía que permitan evidenciar su localización.

Objetivo: determinar la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en placenta humana a término.

Material y método: se analizaron 20 muestras de placenta humana de recién nacidos a término. Los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 se detectaron por inmunohistoquímica y antisueros policlonales. La densidad óptica de la señal para cada receptor colinérgico muscarínico se analizó con el software Image Pro Plus. Se realizaron 30 lecturas por placenta (n=600). La expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos se analizó mediante la prueba de t de Student.

Resultados: la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en la placenta humana a término se localizó en el sincitiotrofoblasto de las vellosidades secundarias y terciarias. La expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en la población mostró que el RCM M2 se expresa en mayor proporción que los RCM M1 ($p < 0.01$). La expresión de receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 fue menor en recién nacidos con peso menor para la edad gestacional, aunque la diferencia no fue significativa ($p > 0.05$).

Conclusiones: la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos se identificó en el sincitiotrofoblasto placentario con predominio del receptor colinérgico muscarínico M2. Los valores aquí reportados constituyen una referencia que puede utilizarse para analizar la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en la placenta de mujeres con antecedentes de exposición ambiental a sustancias tóxicas.

Palabras clave: receptores colinérgicos muscarínicos, placenta.

ABSTRACT

Background: Studies in the human term placenta have shown that muscarinic cholinergic receptors M1 - M4 are located in the syncytiotrophoblast in the basement membrane and in the brush border membrane of the villi. However, in both studies the methodology has not been implicated microscopy methods to reveal its location.

Objective: To determine the expression of muscarinic cholinergic receptors M1 and M2 in human term placenta.

Materials and methods: we analyzed 20 samples of human placenta at term newborns. Muscarinic cholinergic receptors M1 and M2 were detected by immunohistochemistry and polyclonal antisera. The optical density of the signal for each muscarinic cholinergic receptor was analyzed with Image Pro Plus software. 30 readings were made by the placenta (n = 600). The expression of muscarinic cholinergic receptors were analyzed using the Student t test.

Results: The expression of muscarinic cholinergic receptors M1 and M2 in human term placenta were found in the syncytiotrophoblast of secondary and tertiary villi. The expression of muscarinic cholinergic receptors M1 and M2 in the population showed that the RCM M2 is expressed in a greater proportion than RCM M1 ($p < 0.01$). The expression of muscarinic cholinergic receptors M1 and M2 was lower in newborns with low weight for gestational age, although the difference was not significant ($p > 0.05$).

Conclusions: The expression of muscarinic cholinergic receptors were identified in placental syncytiotrophoblast predominantly M2 muscarinic cholinergic receptor. The values reported here represent a baseline that can be used to analyze the expression of muscarinic cholinergic receptors in the placenta of women with a history of environmental exposure to toxic substances.

Keywords: muscarinic cholinergic receptors, placenta.

RÉSUMÉ

Antécédents: des études réalisées dans la placenta humain à terme ont montré que les récepteurs cholinergiques muscariniques M1 au M4 sont situés dans le syncytiotrophoblaste, dans la membrane basale et dans la membrane avec bordure en brosse des villosités. Cependant, dans les deux études la méthodologie n'a pas compris des méthodes de microscopie qui permettent mettre en évidence leur localisation.

Objectif: faire la détermination de l'expression des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M2 dans le placenta humain à terme.

Matériel et méthode: on a fait l'analyse de 20 échantillons de placenta humain de nouveau-nés à terme. Les récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M2 ont été détectés par immunohistochimie et antisérums polyclonaux. La densité optique du signal pour chaque récepteur cholinergique muscarinique a été analysée avec le logiciel Image Pro Plus. On a fait 30 lectures par placenta ($n = 600$). L'expression des récepteurs cholinergiques muscariniques a été analysée au moyen du test t de Student.

Résultats: l'expression des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M2 dans le placenta humain à terme a été localisée dans le syncytiotrophoblaste des villosités secondaires et tertiaires. L'expression des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M2 dans la population a montré que le RCm M2 s'exprime avec une proportion majeure que les RCm M1 ($p < 0.01$). L'expression de récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M2 a été mineure dans les nouveau-nés avec un poids mineur pour l'âge gestationnel, toutefois la différence n'a pas été significative ($p > 0.05$).

Conclusions: l'expression de récepteurs cholinergiques muscariniques a été identifiée dans le syncytiotrophoblaste placentaire avec prédominance du récepteur cholinergique muscarinique M2. Les valeurs rapportées ici constituent une référence qui peut être utilisée pour faire l'analyse de l'expression de récepteurs cholinergiques muscariniques dans le placenta de femmes avec des antécédents d'exposition environnementale à des substances toxiques.

Mots-clés: récepteurs cholinergiques muscariniques, placenta.

RESUMO

Antecedentes: Estudos realizados na placenta humana a término demonstraram que os receptores colinérgicos muscarínicos M1 a M4 se localizam no sincitiotrofoblasto, na membrana basal e na membrana com borde no pincel da lanosidade. Entretanto, em ambos os estudos, a metodologia não envolveu métodos de microscopia que permitam evidenciar sua localização.

Objetivo: Determinar a expressão dos receptores colinérgicos muscarínicos M1 e M2 na placenta humana a término.

Material e Método: Foram analisadas 20 amostras de placenta humana de recém-nascidos a término. Os receptores colinérgicos muscarínicos M1 e M2 foram detectados por imunohistoquímica e anti-soros policlonais. A densidade óptica do sinal para cada receptor colinérgico muscarínico foi analisada com o software Image Pro Plus. Foram analisadas 30 leituras por placenta ($n = 600$). A expressão dos receptores colinérgicos muscarínicos foi realizada diante da prova de t de Student.

Resultados: A expressão dos receptores colinérgicos muscarínicos M1 e M2 na placenta humana a término foi localizada no sincitiotrofoblasto das vilosidades secundárias e terciárias. A expressão dos receptores colinérgicos muscarínicos M1 e M2 na população mostrou que o RCm M2 se expressa em maior proporção que os RCm M1 ($p < 0,01$). A expressão de receptores colinérgicos muscarínicos M1 e M2 foi menor em recém-nascidos com peso inferior para a idade gestacional, ainda que a diferença não foi significativa ($p > 0,05$).

Conclusões: A expressão de receptores colinérgicos muscarínicos foi identificada com o sincitiotrofoblasto placentário com predomínio do receptor colinérgico muscarínico M2. Os valores aqui informados constituem uma referência que pode ser utilizada para analisar a expressão de receptores colinérgicos muscarínicos na placenta de mulheres com antecedentes de exposição ambiental a substâncias tóxicas.

Palavras-chave: Receptores colinérgicos muscarínicos, placenta.

La placenta es un órgano especializado que realiza numerosas funciones en el desarrollo del feto.¹ El desarrollo fetal normal requiere el aporte materno de nutrientes dependientes del estado de salud de la madre y de la anatomía y fisiología de la vasculatura útero-placentaria.² El crecimiento fetal se regula por señalamiento endocrino, que participa en la invasión trofoblástica, en el establecimiento del flujo sanguíneo a la unidad útero

placentaria y en el transporte de nutrientes.³ Existen diversos factores a los que la madre puede estar expuesta durante el embarazo (tabaquismo, consumo de drogas e hipoxia, entre otros) y que condicionan alteraciones en el desarrollo de la placenta.⁴ Estas alteraciones pueden promover modificaciones en el crecimiento intrauterino y efectos neonatales adversos o aun en etapas posteriores: en la infancia o en la vida adulta.³

* Programa de Maestría en Ciencias en Biotecnología, Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chihuahua.
** Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Chihuahua, Chihuahua.

Correspondencia: Dra. Blanca Sánchez Ramírez. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Circuito 1, Nuevo Campus Universitario. CP 31125 Apartado Postal 1542-C Chihuahua, Chih. Correo electrónico: bsanche@uach.mx

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Colmenero SLC, Levorio CM, Torres RA, González HC, Sánchez RB. Expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en la placenta humana a término. Ginecol Obstet Mex 2009;77(7):323-8.

El contenido completo de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El transporte de micronutrientes al feto, a través de la placenta, lo realizan transportadores específicos y está condicionado por la regulación de diversos sistemas, como el colinérgico placentario.^{5,6} Este sistema comprende a la acetilcolina y a sus precursores, las enzimas acetilcolinesterasa y colina acetiltransferasa y a los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos (RCn), a los cuales la acetilcolina se une para iniciar la respuesta fisiológica.⁶

Entre las funciones atribuidas al sistema colinérgico placentario se incluyen: la regulación del flujo sanguíneo, el transporte de aminoácidos y la liberación de hormonas placentarias y de ácidos grasos, entre otros.^{5,6,7}

La función de la acetilcolina es la de mensajero local en la placenta. Ésta se forma en el citoplasma del sincitiotrofoblasto y se libera en la placenta por la circulación materna y fetal.⁶ La activación de los receptores colinérgicos muscarínicos activados por la acetilcolina media la liberación del factor de relajación derivado del endotelio, el cual promueve la relajación del músculo liso vascular inducida por la acetilcolina.⁶

Los estudios en ratas y en humanos han demostrado que la placenta expresa receptores colinérgicos. La nicotina se une a los receptores colinérgicos impidiendo su función en la placenta y la sobrestimulación de estos receptores desequilibra su función, seguida por los efectos patológicos producidos por la exposición a nicotina.⁸

En cuanto a los subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos, éstos difieren por su localización en los tejidos, en su afinidad agonista y antagonista y por el sistema de segundos mensajeros, al que se encuentran acoplados.⁹ Desde el punto de vista estructural, estos receptores cumplen con las características de los receptores asociados a proteínas G; los genes de los cinco tipos de receptores colinérgicos muscarínicos (M1, M2, M3, M4, M5) ya se han clonado.⁹ Los estudios realizados en la placenta humana a término han demostrado que los receptores colinérgicos muscarínicos M1 al M4 se localizan en el sincitiotrofoblasto, en la membrana basal y en la membrana con borde en cepillo de las vellosidades.^{10,11} Sin embargo, en ambos estudios la metodología no ha implicado métodos de microscopia que permitan evidenciar su localización. Además, los estudios realizados en el cerebro de ratas neonatas y en la placenta de ratas expuestas experimentalmente a plaguicidas organofosforados del tipo del metil para-

ción, han demostrado que la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 puede regularse disminuyendo su densidad en el tejido expuesto a dichos compuestos.^{12,13} Los estudios específicos a este respecto realizados en placenta humana no se han desarrollado a la fecha.

El objetivo de este trabajo es determinar la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en la placenta humana a término, mediante inmunohistoquímica y análisis de imágenes, con el propósito de analizar su variabilidad en este tejido.

MATERIAL Y MÉTODO

Muestras biológicas

El estudio se realizó en placentas de recién nacidos a término, sin complicaciones neonatales agudas (n=20). Las muestras se obtuvieron de pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Chihuahua, México. Al ingreso al hospital se les realizó una entrevista para identificar los antecedentes de importancia. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional y gestacional, hipertensión arterial pregestacional y gestacional, hiper o hipotiroidismo, enfermedades renales, anomalías uterinas y embarazo gemelar. Se excluyeron las pacientes con exposición expresa a plaguicidas inhibidores de colinesterasas. El proyecto lo aprobó el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Chihuahua.

Posterior al alumbramiento, la placenta se evaluó macroscópicamente, se retiró el coágulo placentario, se pesó y se midió el diámetro mayor. Se tomó una muestra de 2 cm del área central de la cara materna de la placenta y se fijó en paraformaldehído (3.7%) para, posteriormente, embeberse en parafina.

Personal previamente estandarizado determinó la antropometría del recién nacido y, según el peso para la edad gestacional, se clasificó como menor para ésta cuando el peso fue menor al percentil 10; adecuado, cuando se encontró entre el percentil 10 y el 90; y mayor, cuando el peso superó el percentil 90.¹⁴

Inmunohistoquímica

Mediante inmunohistoquímica se analizaron cortes en parafina de 4 µm de grosor; para esto se desparafinaron e hidrataron las secciones con xileno (JT Baker, Estado

de México, México) y concentraciones descendentes de etanol (100%, 96%, 80%, 70%). La inactivación de las peroxidasas endógenas se realizó mediante incubación con una solución al 3% de peróxido de hidrógeno en metanol (Sigma-Aldrich, St. Louis Missouri, EUA) (v/v) y, posteriormente, se bloquearon las proteínas inespecíficas del tejido con una solución amortiguada de fosfatos (PBS) y leche descremada (Sveltes, Nestlé, México) al 10%. Las secciones se incubaron por separado con el anticuerpo específico anti-RCm M1 o M2 (dilución 1:100 en PBS-Tween leche descremada al 1%; Santa Cruz Biotechnology, California, EUA) a 4°C toda la noche. Previo lavado, las secciones se incubaron con un segundo anticuerpo anti IgG de cabra biotinilado (Zymed Lab, San Francisco, California, EUA).

La señal del anticuerpo se detectó con un equipo Histostain Plus (Zymed Lab.) según las instrucciones del fabricante. Por último, las secciones se deshidrataron y cubrieron con resina sintética Entellan (Merck, Alemania). En cada evaluación se utilizaron, para los controles positivos, secciones de corazón de rata y para los negativos se omitió el primer anticuerpo.

Análisis de imágenes

Con un objetivo 10X y un microscopio Olympus BX41 equipado con cámara CCD se obtuvieron microfotografías de cada muestra. El análisis de las imágenes se realizó con el software IMAGE pro-plus 4.1 (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, EUA) para obtener la densidad óptica de la señal. Para la calibración del programa se tomaron microfotografías del control negativo con el objetivo 10X y se transformó a escala de grises (calibración de la máxima intensidad). Para las mediciones de densidad se tomaron cinco microfotografías representativas de la zona con expresión, de cada placenta para cada receptor. Las mediciones de densidad óptica se realizaron sobre una línea de aproximadamente 20 µm de largo. Se hicieron al azar seis mediciones de densidad de cada una de las microfotografías, con 30 mediciones de densidad en total, para cada una de las placentas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software STATA 9 (Stata Statistical Software, Release 9.0, College Station, Texas, EUA). La diferencia en la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 se obtuvo

mediante t de Student. Para determinar la diferencia en la expresión de éstos en placentas de recién nacidos con peso menor, mayor o adecuado para la edad gestacional se utilizó el análisis de varianza y la prueba de Bonferroni. Se consideró diferencia significativa si el valor de p fue < 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 placentas de mujeres con embarazo a término, con edad gestacional entre 37 y 42 semanas (promedio 39 ± 1). La edad de las pacientes fue de 25 ± 5 años y el número de gestaciones de 2 ± 1 . Las características antropométricas del recién nacido y la placenta se enlistan en el cuadro 1. Los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional fueron 13 (65%), con peso menor para la edad gestacional 3 (15%) y los que tuvieron peso mayor según su edad gestacional 4 (20%).

Cuadro 1. Características del recién nacido y la placenta

<i>Variables del recién nacido y la placenta</i>	<i>N</i>	<i>± DE*</i>	<i>Rango</i>
Peso (g)	20	3300 ± 455	2110 a 4030
Longitud (cm)	17	53 ± 2	50 a 57
Perímetro cefálico (cm)	13	34 ± 1	32 a 37
Perímetro torácico (cm)	13	34 ± 2	32 a 38
Perímetro abdominal (cm)	13	32 ± 3	27 a 37
Peso placenta (g)	20	503 ± 86	310 a 640
Diámetro placenta (cm)	19	20 ± 2	14 a 23

* Los datos se presentan como media ± desviación estándar. La variación en la n en algunas variables antropométricas se debe a que sólo en los casos informados fue posible obtener los datos correspondientes.

La proporción de género fue de 50% (10 masculinos y 10 femeninos). El peso y diámetro promedio de las placentas se detalla en el cuadro 1, donde se aprecia que ambos parámetros se encuentran dentro de los valores normales para recién nacidos a término.

Inmunolocalización y expresión de receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en placenta humana a término

En las muestras se observaron, principalmente, velloidades secundarias y terciarias, que corresponden a

la madurez de la placenta a término. En general, no se observó congestión vascular, ni procesos de fibrosis o degeneración anormal en las muestras.

La señal positiva de los receptores colinérgicos muscarínicos se observó en las muestras mediante una coloración parda rojiza (figura 1). La expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 mostró un patrón similar, localizado en el borde de las vellosidades terciarias, esto es, en la capa del sincitiotrofoblasto, principalmente en la región apical con borde en cepillo (figuras 1 A y 1C). La señal fue, evidentemente, más intensa en la región apical que en el borde basal (figuras 1A y 1C, flecha). Los controles negativos no mostraron señal de reconocimiento inespecífico (figuras 1B y 1D).

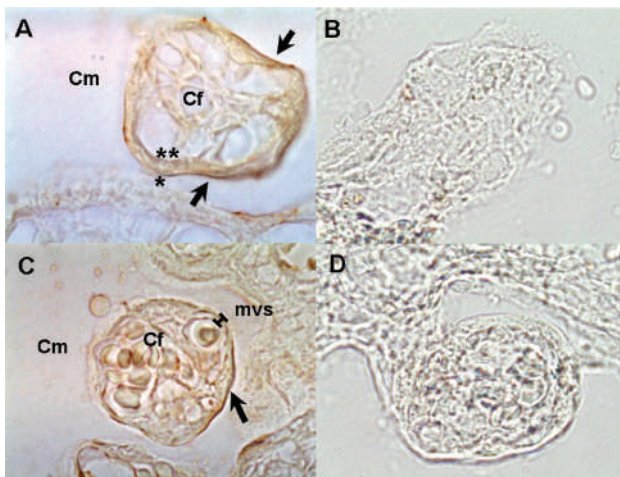


Figura 1. Inmunolocalización de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en la placenta humana a término. A) inmunolocalización de receptores colinérgicos muscarínicos M1 en el sincitiotrofoblasto (flecha) de una vellosidad terciaria. Aumento original X 60. B) y D) Controles negativos, en los cuales se omitió el primer anticuerpo. Aumento original X60. C) Inmunolocalización de los receptores colinérgicos muscarínicos M2 (flecha) Aumento original X60.

* cara materna. ** cara fetal. Cm, circulación materna. Cf, circulación fetal. mvs, membrana vasculosincitial.

Al analizar la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en cada una de las muestras, se encontró mayor expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M2 (1.33 ± 0.64) con respecto a los M1 (1.19 ± 0.68) (figura 2) con una diferencia significativa ($p < 0.01$).

La expresión de receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en placentas de recién nacidos con peso menor

para la edad gestacional fue menor (1.04 ± 0.12 y 0.97 ± 0.12 UAD, respectivamente) que en las de los recién nacidos adecuados para la edad gestacional (1.22 ± 0.29 y 1.46 ± 0.36 UAD) o en placentas de recién nacido con peso mayor para la edad gestacional (1.24 ± 0.33 y 1.15 ± 1.11 UAD); sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p > 0.05$).

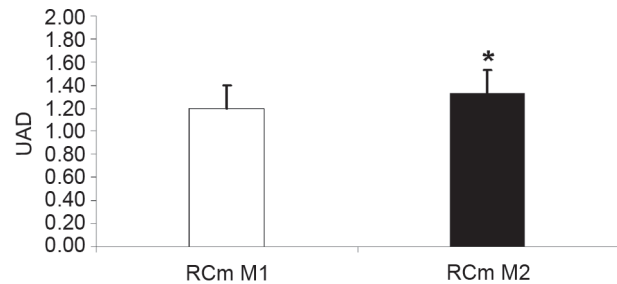


Figura 2. Expresión de los RCm M1 y M2 en placenta humana a término. □ RCm M1 ■ RCm M2. Cada barra corresponde a la $\pm$ DE del total de mediciones (n= 600).

UAD, Unidades arbitrarias de densidad óptica. *p <0.01.

DISCUSIÓN

En este estudio, la localización de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 ocurrió en la membrana con borde en cepillo y en la membrana basal del sincitiotrofoblasto. Esto coincide con los reportes de Pavía y su grupo (1997), quienes identificaron los receptores utilizando ligandos radioactivos (agentes antagonistas). También Tayebati y colaboradores (1998) encontraron estos receptores en el sincitiotrofoblasto, mediante el uso de ligandos radioactivos y autorradiografía.

Nuestros resultados también concuerdan con lo reportado por Pavía y su grupo (1997), quienes encontraron que los receptores colinérgicos muscarínicos M2 están presentes en mayor proporción que los M1. Sin embargo, nuestros datos discrepan de los del grupo de Tayebati y sus colaboradores (1998), quienes reportaron que los M1 se presentan con más frecuencia que los M2 en la porción apical del sincitiotrofoblasto. Esta diferencia, según señalan Tayebati y su grupo, puede deberse a la sensibilidad del método empleado; ellos cuantificaron los gránulos de plata existentes en la porción apical o basal del sincitiotrofoblasto placentario, generado por exposición del tejido marcado en una placa de autorradiografía. Pavía y sus colaboradores realizaron la

cuantificación en la membrana basal y apical separadas antes de la utilización de los análogos radioactivos y cuantificaron sus concentraciones con un contador de centelleo. En nuestro estudio la inmunohistoquímica permitió la localización con mayor exactitud en el tejido y, aunada al análisis de imágenes, su cuantificación y análisis específico.

Una ventaja adicional de nuestro estudio fue, a diferencia de los grupos referidos, mayor población estudiada.

Si bien los estudios fisiológicos específicos acerca de estos receptores en la membrana del sincitiotrofoblasto no se han realizado a la fecha, existe evidencia que indica que los receptores colinérgicos muscarínicos se relacionan con la apertura de canales iónicos y la modificación de las concentraciones de segundos mensajeros, como el AMP cíclico y el inositol 1, 4, 5 trifosfato.⁶ Puesto que existe un gran número de agentes tóxicos que pueden afectar la funcionalidad de estos receptores, el establecimiento de valores de referencia en población normal puede ser de utilidad al analizar el efecto de contaminantes ambientales sobre la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos en la placenta humana en poblaciones expuestas a tóxicos que pudieran alterar la expresión de estos receptores.

Aunque la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 fue menor en placentas de recién nacidos con peso menor para la edad gestacional, la diferencia no fue estadísticamente significativa, lo cual pudiera estar relacionado con el tamaño de la muestra evaluada.

CONCLUSIÓN

Se determinó que la expresión de los receptores M1 y M2 en la placenta humana a término se localizó en el sincitiotrofoblasto de las vellosidades secundarias y terciarias, lo cual está de acuerdo con los reportes realizados al respecto de otros trabajos. Asimismo, al analizar la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M2 en la población de mujeres, se encontró que el receptor colinérgico muscarínico M2 se expresa en mayor proporción que el receptor colinérgico muscarínico M1 ($p < 0.01$), lo cual quizá esté relacionado con la función que regulan cada uno de ellos en la placenta humana.

La demostración de la expresión de los receptores colinérgicos muscarínicos mediante esta metodología puede utilizarse para analizar la variabilidad de estos componentes en la placenta humana. Los valores de expresión obtenidos en este estudio podrían ser de utilidad al analizar la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos en placenta de mujeres con antecedentes de exposición ambiental a sustancias tóxicas, como los plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa.

REFERENCIAS

1. Gude N, Roberts C, Kalionis B, King R. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004;114:387-407.
2. Salafia C. Histopatología placentaria del retraso del crecimiento fetal. En: *Clínicas obstétricas y ginecológicas*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;pp:695-703.
3. Murphy V, Smith R, Warwick B, Clifton G, Clifton V. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta and foetus. *Endocr Rev* 2006;27:141-69.
4. Gupta R. Environmental agents and placental toxicity: Anticholinesterases and other insecticides. In: *Placental toxicology*. USA. Editor Sastry, R. Editorial CRC; 1995;pp:257-78.
5. Knipp G, Audus K, Soares M. Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;38:41-58.
6. Sastry B. Human placental cholinergic system. *Biochem Pharmacology* 1997;53:1577-86.
7. Moe A. Placental amino acid transport. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995;268:1321-31.
8. Lips K, Brüggmann D, Pfeil U, Vollerthun R, et al. Nicotinic acetylcholine receptors in rat and human placenta. *Placenta* 2005;26:735-46.
9. Cauffield M, Birdsall N. XVII International Union of Pharmacology. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279-90.
10. Pavía J, Muñoz M, Jiménez E, Martos F, et al. Pharmacological characterization and distribution of muscarinic receptors in human placental syncytiotrophoblast brush-border and basal plasma membranes. *Eur J Pharmacol* 1997;320:209-14.
11. Tayebati S, Vitaioli L, Zaccheo D, Amenta F. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptor subtypes in human placenta. *Neurosci Lett* 1998;247:167-70.
12. Guo-Ross SX, Chambers JE, Meek EC, Carr RL. Altered muscarinic acetylcholine receptor subtype binding in neonatal rat brain following exposure to chlorpyrifos or methyl parathion. *Toxicol Sci* 2007;100:118-27.
13. González-García B, Olave ME, Ramos-Martínez E, González-Horta C, et al. Decrease of muscarinic cholinergic receptors expression in placenta from rats exposed to methyl parathion. *Human & Exp Toxicol* 2008;27:241-46.
14. Ríos J, Tufiño-Olivares E, Reza-López S, Sanin LH, Levorio-Carrillo M. Birthweight percentiles by gestational age and gender for children in the North of Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:188-94.

Adenosis vaginal y neoplasia intraepitelial de vagina: revisión de la bibliografía y reporte de un caso

Alejandro González Gleason,* Drusso Vera Gaspar,** Carlos López Castañares***

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La adenosis vaginal es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la existencia de epitelio cilíndrico en la vagina. Es rara si no se identifica en mujeres expuestas, *in utero*, al dietilestilbestrol. La neoplasia intraepitelial vaginal (neoplasia intraepitelial vaginal) es otra enfermedad poco frecuente en mujeres sin antecedentes de histerectomía por neoplasia intraepitelial cervical; su incidencia es de 0.3 por cada 100,000 mujeres. El 0.9% de las pacientes poshisterectomizadas por neoplasia intraepitelial llegan a padecerla. Se comunica una revisión de la adenosis vaginal, la neoplasia intraepitelial vaginal y sus posibles tratamientos. Además, se informa el caso de una paciente joven con adenosis vaginal con neoplasia intraepitelial vaginal 2 concomitante, la ablación de las lesiones con láser CO₂ y los resultados a corto plazo.

Palabras clave: adenosis vaginal, neoplasia intraepitelial vaginal, láser CO₂

ABSTRACT

Vaginal adenosis is an uncommon pathology, characterized by the presence of cylindrical epithelium in the vagina. This pathology is considered rare if not found in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (diethylstilbestrol). Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) is another uncommon condition in women who have not been hysterectomized to treat cervical intraepithelial neoplasia (CIN), with an incidence of 0.3 per 100,000 women. On the other hand 0.9% of the patients who have been poshysterectomized to treat CIN develop VAIN. This paper aims at reviewing the literature on vaginal adenosis, vaginal intraepithelial neoplasia and their possible treatments. In addition, the paper reports on a case of vaginal adenosis in a young female patient with concomitant VAIN 2, the CO₂ laser ablation performed, and the short-term results obtained.

Key words: vaginal adenosis, vaginal intraepithelial neoplasia, CO₂ laser.

RÉSUMÉ

L'adénose vaginale est une maladie peu fréquente caractérisée par l'existence d'épithélium cylindrique dans le vagin. Elle est rare si elle n'est pas identifiée chez des femmes exposées, *in utero*, au diéthylstilbestrol. La néoplasie intra-épithéliale vaginale est une autre maladie peu fréquente chez des femmes sans antécédents d'hystérectomie par néoplasie intra-épithéliale cervicale ; son incidence est de 0.3 sur chaque 100 000 femmes. Il arrive que 0.9% des patientes post-hystérectomisées par néoplasie intra-épithéliale la souffrent. On communique une révision de l'adénose vaginale, la néoplasie intra-épithéliale vaginale et ses traitements possibles. En plus, on rapporte le cas d'une patiente jeune avec adénose vaginale avec néoplasie intra-épithéliale vaginale 2 concomitante, l'ablation des lésions avec laser CO₂ et les résultats à court terme.

Mots-clés: adénose vaginale, néoplasie intra-épithéliale vaginale, laser CO₂.

RESUMO

A adenose vaginal é uma doença pouco freqüente que se caracteriza pela existência de epitélio cilíndrico na vagina. É raro o caso que não é identificado em mulheres expostas, *in útero*, ao dietilestilbestrol. A neoplasia intra-epitelial vaginal (neoplasia intra-epitelial vaginal) é outra enfermidade pouco freqüente em mulheres sem antecedentes de histerectomia por neoplasia intra-epitelial cervical; sua incidência é de 0,3 para cada 100.000 mulheres. Em 0,9% das pacientes pós-histerectomia por neoplasia intra-epitelial vaginal e seus possíveis tratamentos. Além disso, informa-se o caso de uma paciente jovem com adenose vaginal com neoplasia intra-epitelial vaginal 2 concomitantes, a ablação das lesões com laser CO₂ e os resultados a curto prazo.

Palavras-chave: Adenose vaginal, neoplasia intra-epitelial vaginal, laser CO₂.

La adenosis vaginal es la coexistencia de epitelio cilíndrico en la vagina.¹ Es probable que se deba a la persistencia de restos Müllerianos (específicamente de los conductos paramesonéfricos) que forman islotes de epitelio en dichas estructuras durante la etapa posembrionaria.²

La adenosis vaginal puede ser espontánea o inducida. La espontánea es excepcional; se identifica en mujeres adultas y se asocia con el consumo de anticonceptivos orales. La inducida por exposición a dietilestilbestrol *in utero* es mucho más frecuente: 90% de estas pacientes llegan a padecerla;³ sin embargo, desde que el dietilestilbestrol se retiró del mercado en el decenio de 1970, la adenosis vaginal, por esta causa, prácticamente desapareció. Cuando se trata de adenosis vaginal por inducción, debe prestarse especial atención debido a su relación con el adenocarcinoma de células claras.³

La neoplasia intraepitelial vaginal es aún más rara y difícil de diagnosticar. La bibliografía mundial reporta que 0.2-0.3% de cada 100,000 mujeres sin el antecedente de histerectomía por neoplasia intraepitelial cervical padecen neoplasia intraepitelial vaginal.

La frecuencia de neoplasia intraepitelial vaginal va de 0.9 a 6.8% en mujeres histerectomizadas por neoplasia intraepitelial cervical. Estas cifras son similares a las reportadas por Schockaert, en un análisis retrospectivo de 3,030 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical 2. En ese estudio se encontró que 7.4% del grupo estudiado resultó con neoplasia intravaginal poshisterectomía. Además, señala que las lesiones aparecen, aproximadamente, a los 35 meses después de la cirugía.⁴

* Médico ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Maestro en Biología de la Reproducción.

** Médico ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia y presidente y fundador del Colegio Nacional de Docencia e Investigación en Colposcopia.

*** Médico ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

Correspondencia: Alejandro González Gleason. Avenida Mario Colín, 37, colonia El Cortijo, CP 54070, Tlalnepantla, Estado de México. Correo electrónico: algongle@yahoo.com.mx

Recibido: febrero, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: González GA, Vera GD, López CC. Adenosis vaginal y neoplasia intraepitelial de vagina: revisión de la bibliografía y reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(7):329-34.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Existen distintos tratamientos para pacientes con adenosis y neoplasia intravaginal, como la aplicación tópica de moduladores de la respuesta inmunitaria, como el 5-fluorouracilo (5-FU)⁵ y el imiquimod al 5%.⁶ La aplicación tópica de ácido tricloroacético al 50%,⁷ la excisión local con asa diatérmica y la ablación con láser CO₂.⁸ Cada modalidad tiene diversos efectos secundarios (sin que lleguen a ser graves), dependiendo de la experiencia del médico tratante; sin embargo, con la modalidad de ablación con láser CO₂ se ha observado mejor respuesta en la erradicación de este tipo de lesiones, en la reproducción futura y en la disminución de recidivas.

En el caso que reportamos con base en nuestra experiencia, decidimos recurrir al tratamiento ablativo con láser CO₂ para tratar a las pacientes con adenosis y neoplasia intravaginal.

Esta comunicación tiene como objetivo realizar un análisis retrospectivo de la bibliografía mundial y mexicana sobre adenosis y neoplasia intraepitelial vaginal (base de datos Medline plus, Cochrane plus). En este análisis bibliográfico no se encontraron informes que describieran la coincidencia de ambos padecimientos.

Además, este trabajo tiene la finalidad de reportar el caso de la presentación sincrónica de dos enfermedades poco frecuentes en una paciente joven de 26 años de edad: la adenosis vaginal y la neoplasia intraepitelial vaginal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 26 años de edad, soltera, mesera de un barco crucero, licenciada en turismo, originaria y residente del Estado de México. En sus antecedentes no resalta la exposición *in utero* al dietilestilbestrol (entrevista con la madre). La paciente refiere que tuvo la menarquia a los 14 años de edad, es eumenorreica. Inició su vida sexual activa a los 20 años; ha tenido seis parejas sexuales y ha estado expuesta a anticonceptivos hormonales orales durante cinco años. Los últimos resultados citocolposcópicos no informaron signos citopáticos.

La paciente acudió a consulta de primer contacto el mes de octubre del 2008. Los síntomas que reportó fueron: dispareunia, sangrado poscoito y mucorrea trasvaginal abundante de seis meses de evolución. Las glándulas mamarias y los genitales externos se encontraron en estadio de Tanner V.

En posición de litotomía y actitud libre, se colocó un espejo vaginal plástico, desechable, para exponer adecuadamente las paredes vaginales y del cuello uterino.

Bajo visión colposcópica a 30 cm de distancia focal útil se efectuó el muestreo con espátula de *Ayre* y *citobrush*. El material celular obtenido del ectocérvix y endocérvix se colocó y fijó para su traslado al laboratorio de patología.

Enseguida, a pequeño aumento (0.40X) se efectuó la revisión del cuello uterino y la vagina. No se identificaron alteraciones en el tamaño, volumen, coloración, posición anatómica e integridad epitelial y a gran aumento (2X) no se observaron evidencias de mayor lesión.

A continuación, se embebió una gasa en ácido acético al 5%. Transcurridos 30 segundos la colposcopia se consideró satisfactoria. (Figura 1)

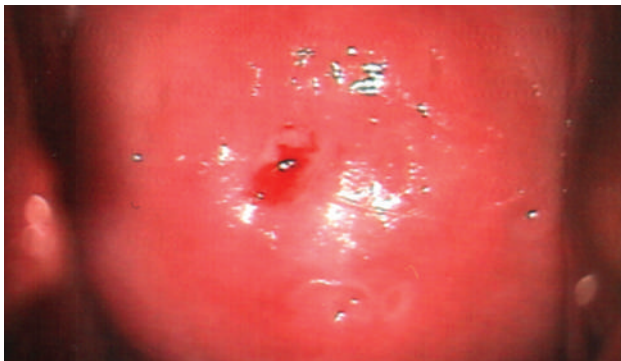


Figura 1. Magnificación a 2X. Aplicación de ácido acético al 5%. Zona de transformación normal.

Al mover el cuello uterino, la superficie de la pared anterior, posterior y tercio superior de la vagina (lado derecho) se encontró recubierta por epitelio cilíndrico, papilar, de dimensiones y morfología diversa. Además, se apreciaban islas que formaban un anillo en el repliegue cervicovaginal del fondo de saco anterior. (Figuras 2A, B y C).

La aplicación de solución de lugol al 2% puso en evidencia las áreas yodonegativas correspondientes en extensión longitudinal que se limitaban al tercio superior de la pared vaginal derecha y al fondo de saco anterior. (Figuras 3 A y B)

Tras obtener el consentimiento informado de procedimientos médicos, se tomó una muestra de tejido del fondo de saco anterior, con pinzas de Tischler para su estudio histopatológico.

Resultados del estudio patológico

Los resultados del estudio citológico reportaron alteraciones celulares tipo coilocitos, binucleaciones, células basales de erosión, discariosis, escamas de queratina e histolisis moderada (Figura 4).

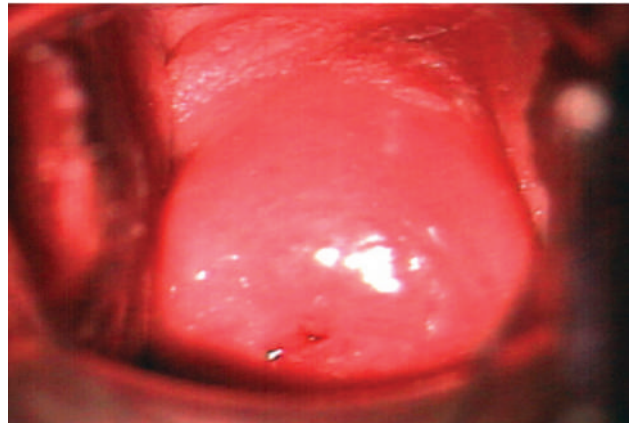


Figura 2A. Magnificación a 0.66X. Áreas de epitelio cilíndrico y papilar sobre el fondo de saco anterior y cuello después de la aplicación de ácido acético al 5%.

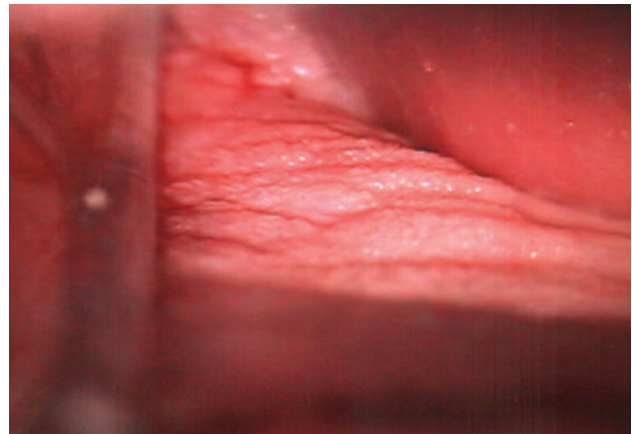


Figura 2B. Magnificación a 1.5X. Áreas de epitelio cilíndrico y papilar sobre el fondo de saco posterior y la vagina después de la aplicación de ácido acético al 5%.



Figura 2C. Magnificación a 1.5X. Áreas de epitelio cilíndrico y papilar en el tercio superior de la pared vaginal derecha después de la aplicación de ácido acético al 5%.

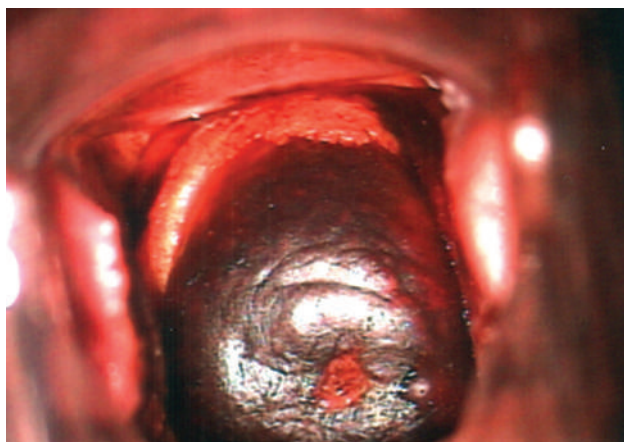


Figura 3A. Magnificación a 1X. Obsérvese el tejido yodonegativo que rodea al cuello en el fondo de saco anterior, después de la aplicación de solución de lugol al 2%.

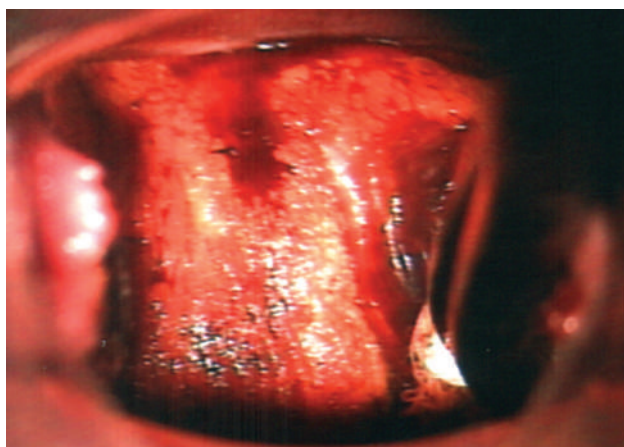


Figura 3B. Magnificación a 1.5X. Obsérvese el tejido yodonegativo que forma una franja en el tercio superior de la vagina, lado derecho, después de la aplicación de solución de lugol al 2%.

De acuerdo con la clasificación de Bethesda, se categorizó una lesión intraepitelial de bajo grado asociada con infección por virus del papiloma humano y cambios celulares reactivos asociados con inflamación.

La microscopia descriptiva de la muestra vaginal mostró un epitelio túbuloendometrial no cornificado. (Figura 5) En dos tercios del grosor del epitelio se observó pérdida de la polaridad de los núcleos con nucleomegalia moderada, discromatismo ligero, discariosis y desarreglo de los límites celulares, desde las capas basales hasta el segundo tercio del epitelio superficial. (Figura 6) Adenosis y neoplasia intraepitelial vaginal 2 fueron el reporte final del patólogo.

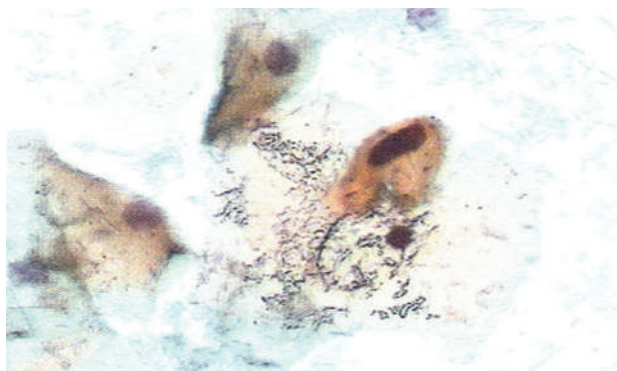


Figura 4. Citología cervical. Magnificación microscópica 100X. Coilocitos, binucleaciones, células basales de erosión, discariosis, escamas de queratina e histolisis moderada. (Cortesía del Dr. Roberto Posternak B)

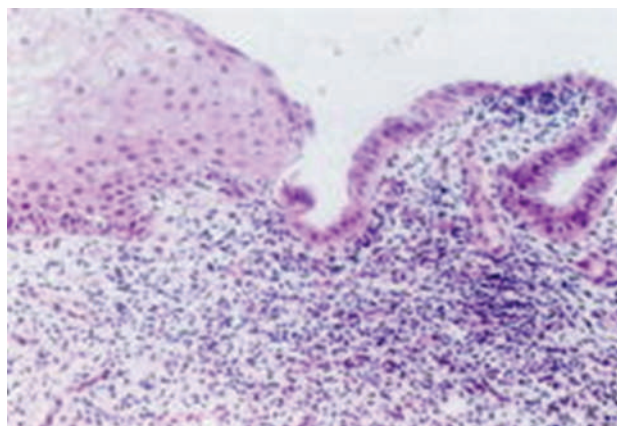


Figura 5. Corte histológico. Magnificación microscópica 10X. Tejido correspondiente a la vagina, compuesto por epitelio túbuloendometrial no cornificado. (Cortesía del Dr. Roberto Posternak B)

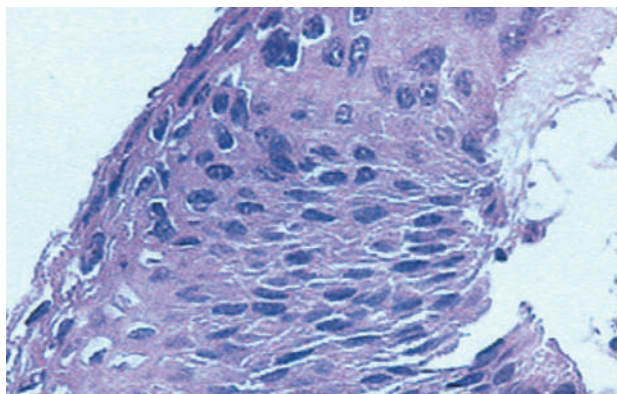


Figura 6. Pérdida de la polaridad de los núcleos con nucleomegalia moderada, discromatismo ligero, discariosis, y desarreglo de los límites celulares desde las capas basales hasta el segundo tercio del epitelio superficial, en dos tercios del grosor del epitelio. (Cortesía del Dr. Roberto Posternak B)

Tratamiento

Se le comunicaron a la paciente los resultados citohistocópicos obtenidos y, dada la extensión de las lesiones, se le propuso la ablación con láser CO₂.

En el área correspondiente para su manejo se colocó a la paciente en posición de litotomía. Previa introducción del espejo vaginal teflonado, con chimenea para extractor de humo y bajo visión colposcópica a bajo aumento (0.40 X), se delimitaron las zonas a tratar mediante la aplicación de ácido acético al 5%.

La administración en la submucosa vaginal de xilocaína con epinefrina al 2% (anestesia local) permitió separar las estructuras superficiales de las profundas.

Una vez confirmada la analgesia se procedió a destruir las lesiones con emisión de láser CO₂ (Láser Dream Pulse Systeme, marca Daeshin Enter Price 2006) utilizando un diámetro del punto de helio-neón de 1.5 a 2 mm a una densidad de 400 a 500 W/cm². Se vaporizaron la lesión en su totalidad y un margen de al menos 5 mm de tejido circundante, aparentemente normal, a una profundidad de 5 mm. La citodestrucción dio inicio en el fondo de saco anterior, continuó por el tercio superior de la pared vaginal derecha y finalizó en el fondo de saco posterior. Al terminar el procedimiento se dieron indicaciones posoperatorias. (Figura 7)

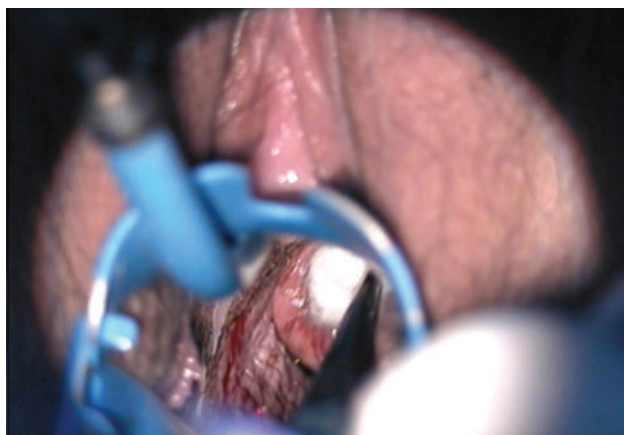


Figura 7. Destrucción de las lesiones con láser CO₂.

Diez días después del tratamiento se examinó a la paciente mediante colposcopia. Se corroboró una regeneración tisular exitosa y sin zonas retráctiles o estenóticas. (Figuras 8A, B, C y D)

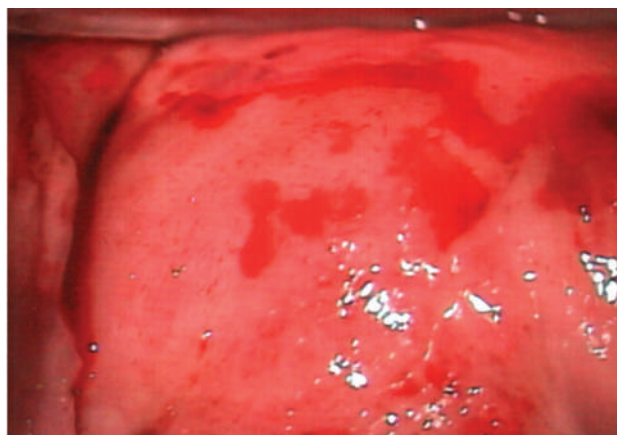


Figura 8A. Fondo de saco anterior diez días después del tratamiento con láser CO₂.

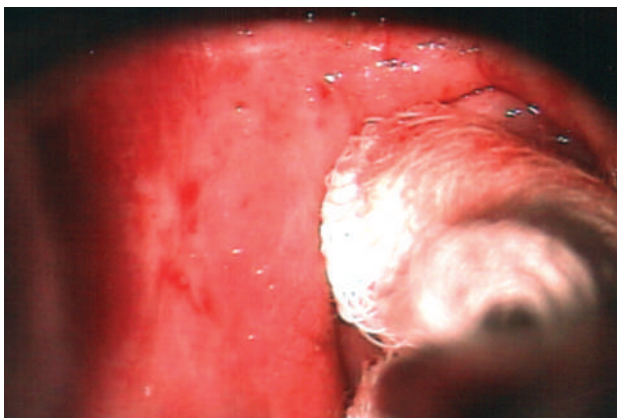


Figura 8B. Tercio superior de la vagina, lado derecho, diez días después del tratamiento con láser CO₂.

DISCUSIÓN

La existencia de epitelio glandular en la vagina la describió Preushen en 1877 y el término adenosis vaginal lo acuñaron Kurman y Scully en 1974.²

La importancia clínica de la adenosis vaginal se reconoció hasta 1971, cuando se asoció con la exposición *in utero* al dietilestilbestrol,¹¹ el cual se sintetizó en 1938 y se prescribía, comúnmente, a mediados del decenio de 1940 para inhibir la amenaza de aborto.^{12,13}

El cuadro clínico de la adenosis vaginal varía: puede presentarse en forma fragmentaria o difusa, punteada, granular o nodular, quística simple o múltiple, erosiva, ulcerosa o, incluso, verrugosa.⁹ La invasión a la vagina puede ser superficial o profunda y, ocasionalmente, llega hasta la vulva.¹⁰

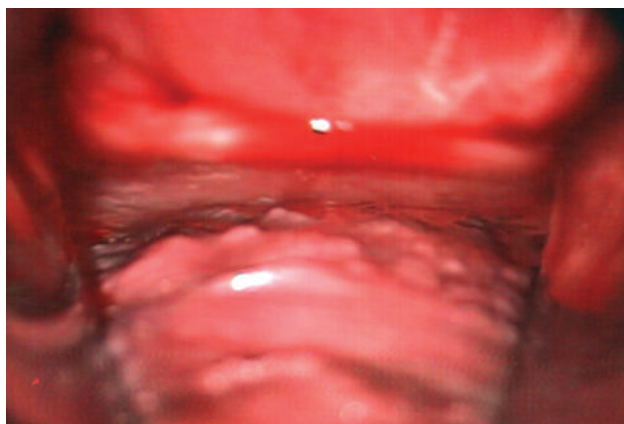


Figura 8C. Tercio superior de la pared posterior de la vagina, diez días después del tratamiento con láser CO₂.

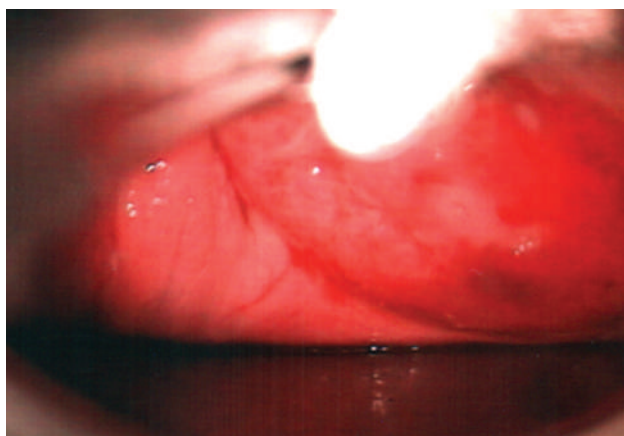


Figura 8D. Fondo de saco posterior, diez días después del tratamiento con láser CO₂.

Los síntomas que se reportan con mayor frecuencia son: dolor en el introito y la vagina, sangrado intermenstrual (por lo general desencadenado por el coito) y mucorrea abundante. Las molestias referidas por la paciente (motivo de la consulta), la multifocalidad y morfología de las lesiones correspondían a adenosis vaginal, mismas que de no haberse efectuado una adecuada exploración ginecológica podrían haber pasado inadvertidas.

Con respecto a la neoplasia intraepitelial vaginal grado 2 que se diagnosticó en esta paciente, se comenta que es una neoplasia poco frecuente en mujeres jóvenes. La relación con el virus del papiloma humano es alta, el diagnóstico es difícil y de no tratarse tiene posibilidades de evolucionar a cáncer invasor.

La coexistencia de dos padecimientos sincrónicos precursores de cáncer, la edad de la paciente, la multifocalidad

y morfología de las lesiones fueron los criterios tomados en cuenta para emplear el láser CO₂ como tratamiento. Este procedimiento, a diferencia de otros, permite un control preciso del área y la profundidad, conserva la integridad del epitelio vaginal y no acarrea secuelas de tipo cicatrizal estenótico, como pudo corroborarse en la segunda visión colposcópica diez días después.

En la revisión bibliográfica (bases de datos electrónicas PubMed, Ovid, Cochrane) no se encontraron descripciones semejantes de estos dos padecimientos que se manifestaron de manera sincrónica y en mujeres jóvenes.

REFERENCIAS

1. Kranl C, Zelger B, Kofler H, Him K, et al. Vulval and vaginal adenosis. *BJD* 1998;128-31.
2. Kurman RG, Scully RE. The incidence and histogenesis of vaginal adenosis: an autopsy study. *Hum Pathol* 1974;(5):265-76.
3. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear cell adenocarcinoma of the genital tract in young females: Registry report. *N Engl J Med* 1972;25:287-1259.
4. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Vrguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective study. *Am J Obst Gynecol* 2008;199(2):113e1-113e5.
5. González SJ, Flores MG, Deolarte MJ, Rios MT, Hernandez MA. Effectiveness of 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia in mexican population. *J Low Gen Tr Dis* 1998;2(4):221-28.
6. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Gen Tr Dis* 2003;7(4):290-3.
7. Lin H, Huang EY, Chang HY, Chang ChCC. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jap J Clin Onc* 2005;35(11):651-54.
8. Massad LS. Diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Gen Tr Dis* 2008;12(1):16-19.
9. Sandberg EC, Danielson RW, Cauwet RW, Bonar BE. Adenosis vaginal. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:209-22.
10. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE. Vaginal and cervical abnormalities after exposure to stilbestrol in utero. *Obstet Gynecol* 1972;40:287-98.
11. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Association of maternal therapy with tumor appearance in young woman. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
12. Noller KL, Fish DR. Diethylstilbestrol Usage: Is interesting past, important present, and questionable future. *Med Clin N Am* 1974;58:793-96.
13. Forsberg JG. Estrogen, vaginal cancer and vaginal development. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:83-87.



Hace 55 años

*La membrana hialina en la muerte del recién nacido en la cesárea**

Dr. Jacinto ROJAS DOMINGUEZ
Pediatra

Dr. Fernando MATIENZO¹
Tocólogo
Tampico, Tamps

La historia de la antigüedad nos refiere, que los dioses mitológicos tuvieron “el parto inmaculado”, y como dice el Dr. QUECKE de Marburgo: “dioses y héroes evitaron la tenebrosa angostura de la vía del parto, no rigiendo para ellos la antigua frase latina *“Inter faeces et urinas nascimur.”*”

Así Indra, el mayor dios de los Vedas, aunque sacrifique a su madre, se niega a salir por la vía natural y quiere hacerlo “oblicuamente de lado”. El Buda lo logra por el lado derecho de Maya, para nacer puro e inmaculado. Dionisios y Asclepios el dios de la Terapéutica, nacieron por operación cesárea, y lo mismo ocurrió con Rüstem, el héroe de la epopeya nacional persa y con el nacimiento de Wolsung, héroe Islándico.

Pero fuera de los dioses y los héroes, durante muchos siglos no parece haber preocupado a la humanidad la suerte del feto.

Es el Emperador romano, Justiniano (527-565 D. J.), el primero en Europa, de ocuparse de la vida del feto aún no dado a luz. Influidos por el cristianismo, en sus “Digestos” promulga la Lex Regia, que prohíbe enterrar a una mujer que ha muerto durante el embarazo antes de extraerle el

fruto por escisión del abdomen, y dice: “Quien obra en contra de esto, destruye evidentemente la esperanza de un ser viviente”. Pero como el niño no nacido no era considerado en Roma como un ser viviente y por esta razón el aborto no era castigado, el interés por la vida del feto no pasó de ser puramente teórico.

En la Edad Media la suerte del feto tiene aspectos contradictorios. La Iglesia, reconociendo el alma existente desde el momento de su concepción, despierta el interés por abrir los vientres de las embarazadas fallecidas, con el objeto de bautizar al niño. Ya en 1236, aparece el Estatuto de Canterbury que disponía: “Si muere una mujer durante el parto y se cree que el niño vive, debe ser incindido su vientre y se debe abrir su boca”. El abrir la boca a la madre era con el fin de que el niño recibiera aire, recomendación que hacia ALESSANDRI BENEDETTI, de la Escuela Médica de Padua, hacia fines del siglo XV, insistiendo que, “en las cesáreas en mujeres muertas, debía ser mantenida la boca abierta, por medio de un trocito de madera puesto entre los dientes”.

El Sínodo de Trier del año de 1310, da una mayor importancia a la vida del feto y ordena: “Cuando una mujer muera durante el parto y el niño se encuentre todavía en el claustro materno, debe abrirse éste inmediatamente y bautizarse al niño en el caso de que todavía viva”. Sin embargo, en las crónicas Islándicas del año de 1345, el Obispo Jon Sigurdson dispone: “Nadie debe dudar que cuando una mujer muere con el niño, debe enterrársele como otras personas en el cementerio y no se le debe extraer la criatura o sacársela abriendo su vientre”.

* Tema Oficial. Presentado a la IV Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia en representación de la “Sociedad de Gin. y Obst. de Tampico y Ciudad Madero”.

¹ Calle Díaz Mirón 512 Oriente, Tampico.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Durante los siglos XVII y XVIII, dice el Dr. QUECKE, imperaba la idea “de que la vida eterna del niño era más importante que la vida perdurable”. La Iglesia quería evitar que los niños sin bautizar entraran al limbo, y en un curioso tratado de “Embryología Sacra” publicado en Milán en 1751, por el clérigo Francesco Emmanuele Cangiarnila, se exigía que los religiosos dominaran la técnica de la cesárea, para poder, en casos de urgencia, extraer un niño y bautizarlo.

Aun cuando fuera para procurar la felicidad eterna del feto, ya encontramos desde esta época algunas medidas para su protección, que fueron introducidas poco a poco en las legislaciones de casi todas las naciones de Europa, de las que son ejemplo: la decretada por la Corte de Viena el 2 de abril de 1757 y el Código Penal Griego del año de 1834.

Se creía, por entonces, que la supervivencia del feto era considerable, ya que la matriz por ser un órgano caliente y rico en sangre, era el último en morir. La curiosa publicación obstétrica “La Operación Cesárea en las Muertas”, de L. F. REINHARDT, aparecida en Tubingen en 1829, afirma que todavía después de 24 horas de la muerte de la madre puede lograrse la extracción de un niño vivo. Ocurría que antes de efectuar una cesárea, se acudía a todos los medios que pudieran comprobar que la madre estaba efectivamente muerta y los resultados en relación con la vida del feto no podían ser más desastrosos.

Las estadísticas hechas durante el siglo XIX, sobre intervenciones en mujeres muertas, sobre todo la de ALEXANDER SCHWARZ, arrojan una mortalidad fetal de 99%. Afirma el Dr. QUECKE que hasta el año de 1880, la cesárea fue considerada como una intervención punto menos que inútil, audaz y peligrosa, y en la que tanto madre como hijo estaban perdidos.

La cesárea mutilante de Porro, efectuada por primera vez el 21 de Mayo de 1876, la observación de una severa antisepsia, según los preceptos de JOSEPH LISTER, el perfeccionamiento de la técnica operatoria ginecológica conservadora de FERDINAND ADOLPH KEHRER y de MAX SÄNGER a fines del siglo XVIII, permiten presentar estadísticas ya un tanto favorables para la madre y el feto, como las de CARL SIEG-SIEGMUND FRANZ CREDÉ, Ginecólogo de Leipzig, quien en 1887, en 50 cesáreas conservadoras por el método de SÄNGER, tuvo una mortalidad materna de 28%, y fetal de 8%; las de LUDWIG WINCKEL y HEINRICH WIEFEL de 1889, con una mortalidad materna de 45% y fetal de 50%, y la de ETTORRE TRUZZI, de

1901, con 25 cesáreas en las que la mortalidad materna fue de 25% y la fetal de 22%.

MUERTE FETAL EN LAS CESÁREAS

La preocupación del tocoginecólogo ante la urgencia de una intervención cesárea, no es el dilema de la vida de la madre o del hijo; el ideal, es la vida de ambos.

Aún después de la más paciente espera o de la más exigente urgencia, en la mayor parte de los casos el sufrimiento fetal es el que apremia y decide esta siempre interesante y delicada operación.

Las clínicas obstétricas estiman el éxito en lo que a intervenciones cesáreas se refiere, en el mayor porcentaje de niños vivos, ya que estadísticas recientes han venido a demostrar que la mortalidad materna es en la actualidad insignificante.

Sin embargo, la mortalidad fetal en las operaciones cesáreas no ha participado del éxito obtenido en las madres. Ya el profesor M. EDWARD DAVIS expone que: “la operación cesárea no asegura un niño vivo y que a los usuales riesgos que acosan al feto, su extracción por vía abdominal contribuye ocasionalmente a su muerte”, y J. P. GREENHILL escribe: “pocos niños aparentemente sanos y a término, no sobreviven a la operación por alguna razón desconocida”.

Los cuadros 1 y 2 permiten comparar la mortalidad fetal y materna en la cesárea.

Mortalidad fetal

KING, en California, refiere una mortalidad fetal global de un 6.1%. Eliminando los casos de toxemia y hemorragia y considerando sólo la mortalidad fetal ocurrida en las cesáreas practicadas por el antecedente de una anterior, este porcentaje se reduce a 1.58%. El estudio de 1,887 cesáreas realizadas en el Boston Lying-in-Hospital reveló una mortalidad fetal de 15.6%, que corregida, considerando sólo los productos viables, sería de 6.8%. POTTER y ADAIR, informan de un 8.7% en una serie de 1,462 operaciones cesáreas. La mortalidad global del Hospital General de Norfolk, en Virginia, estudiada por ANDREWS, NICHOLLS y ANDREWS, alcanzó un 5.8% en los casos de clientela privada y 14% en los servicios hospitalarios.

Las pérdidas fetales en 611 cesáreas practicadas en el Hospital General de Filadelfia entre los años de 1491 a 1950 alcanzaron un 14.4%.

Cuadro 1. Cuadro comparativo de la mortalidad materna y fetal, Estados Unidos de Norteamérica¹

<i>Autor</i>	<i>Número de Cesáreas %</i>	<i>Mortalidad Materna %</i>	<i>Mortalidad Fetal %</i>
D'Esopo	1,000	0	3.70
Conti	118	0	13.50
Harris	2,617	0.05	2.99
Lull	1,378	0.07	4.70
Cody	231	0.20	13.50
Schluter	823	0.24	5.34
Zarou	400	0.25	5.00
Huber	888	0.50	5.00
Andrews	133	0.70	3.50
Verch	1,231	1.00	5.90
Levine	697	1.00	5.80
Dyer	743	1.02	12.20
Williams	523	1.14	11.90
Cline	391	1.53	8.20
King	746	1.60	6.01
Hennessy	536	1.86	9.70
Mc Sweeney	961	2.40	7.50
Geiger	454	3.30	9.00
Osborn	79	8.86	23.10

¹ Datos tomados de: Oscar Agüero, Tulio Monroy, J. R. Pittaluga y Rafael Viso. Revista de Obstetricia y Ginecología. Venezuela, Caracas. Tomo XII. Núm. 4. 1952.

Cuadro 2. Mortalidad materna y fetal por cesáreas¹

<i>Estadísticas globales</i>				
<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Número de cesáreas %</i>	<i>Mortalidad materna %</i>	<i>Mortalidad fetal %</i>
Mack	E. U. A. (Detroit)	1,000	0.80	7.80
Quigley	E. U. A. (New York)	1,693	0.94	7.90
Marshall	Inglaterra	7,762	0.99	7.00
Kistner	E. U. A. (Cincinnati)	11	11	5.10
Agüero	Venezuela (Caracas)	351	1.13	10.80
Purdie	Inglaterra	1,167	1.40	11.00
Ehrenberg	E. U. A. (Minneapolis)		1.84	11.20
Europa				
Boguña	España (Madrid)	257	1.55	4.66
Koller	Suiza (Basilea)	500	1.64	8.00
Vara	Finlandia (Helsinki)	3,676	1.93	4.53
Olow	Finlandia (Helsinki)	100	3.00	15.50
América Latina				
Arria	Venezuela (Caracas)	229	0.43	7.80
Kodesh	Puerto Rico (San Juan)	151	0.66	7.10
Agüero	Venezuela (Caracas)	1,538	2.70	12.74
Alfaro de la Vega	México, D. F.	548	9.85	22.28

¹ Datos tomados de: Oscar Agüero, Tulio Monroy, J. R. Pittaluga y Rafael Viso. Revista de Obstetricia y Ginecología. Venezuela, Caracas. Tomo XII. Núm. 4. 1952.

J. P. GREENHILL refiere que en los últimos cinco años en el "Sloane Hospital" de New York, la mortalidad fetal por operación cesárea alcanzó el 3.7%; en 1,371 cesáreas practicadas en el Chicago Lying-in-Hospital, encuentra una mortalidad neonatal corregida de 3.6% en niños pesando más de 1,000 grs.; y hace notar que el 75% del total de los niños muertos extraídos por cesárea tuvieron un peso menor de 2,500 grs.

Examinando las distintas estadísticas a nuestro alcance, comprobamos que la mortalidad neonatal en la cesárea alcanza casi un 100% en niños cuyo peso está por debajo de 1,500 grs.

TAYLOR y WARD, en el estudio de 352 cesáreas no complicadas, cuyas indicaciones fueron: 215 por cesárea anterior; 117 por desproporción céfalo-pélvica, y 20 por causas diversas, y en las que se extrajeron 354 niños ya que hubo 2 embarazos generales y no hubo nacidos muertos; la mortalidad neo-natal llegó a un 3.4% alcanzando el mayor porcentaje en los niños que pesaron menos de 2,000 gramos.

El cuadro 3 muestra la influencia del peso en esta mortalidad.

Fue J. D. RUSS, en 1946, quien llamó la atención por primera vez sobre la mortalidad fetal en relación con la operación cesárea. Estudiando la causa de la muerte en 12

niños de una serie de 137 extraídos por operación cesárea, encontró en 9 (75%) membrana hialina en sus pulmones. RUSS supuso que esta lesión era debida a la aspiración de lanugo, meconio y líquido amniótico y sugirió desde entonces la caracterización intratraqueal profiláctica.

Cuadro 3. Peso fetal y mortalidad en cesáreas no complicadas Hospital General de Filadelfia

Peso	Total de niños	Muertes	Mortalidad Porcentaje
1,000 gr a 1,500 gr	4	4	100.0
1,500 gr a 2,000 gr	10	4	40.0
2,000 gr a 2,500 gr	48	3	6.3
más de 2,500 gr	292	1	0.3

La Doctora EDITH L. POTTER hizo un meticuloso estudio post-mortem de 56 niños que murieron poco después de su nacimiento de un total de 1,181 operaciones cesáreas practicadas en el Chicago Lying-in-Hospital entre los años de 1942 a 1948. 32 fueron prematuros con un peso entre 1,000 y 2,500 gramos; 40 de los que vivieron más de una hora murieron a causa de membrana hialina con atelectasia de reabsorción.

Para HERBERT C. MILLER, de Kansas City, Kan, la membrana hialina intrapulmonar es la principal causa de las muertes de los recién nacidos en los Estados Unidos de Norteamérica y el Profesor M. EDWARD DAVIS, opina: que el recién nacido extraído por cesárea, corre siempre el riesgo de sufrir complicaciones pulmonares que se presentan en las primeras 48 horas que siguen al nacimiento y que cree sean originadas por la formación de la membrana hialina.

Quienes se han preocupado de este problema cuyo interés se ha visto renovado en los últimos años, opinan unos, en el sentido de que la mortalidad fetal en la cesárea es el resultado de las complicaciones del embarazo que la motivaron y no de la operación misma, y otros, que existe un síndrome en el niño extraído por cesárea, al que en los casos más graves denominan "Enfermedad de la Membrana Hialina".

Recientemente (Octubre 6 de 1953, Sesión General de la 22a. Reunión Anual de la Academia Americana de Pediatría, Miami, Florida), el Profesor SIDNEY S. GELLIS de la Escuela de Medicina de Harvard, presentó un trabajo sobre *El Síndrome Post-Operación Cesárea*. Casi ninguna referencia al respecto encontramos en la revisión de la literatura de México.

El Dr. GUILLERMO ALFARO DE LA VEGA, en su importante comunicación sobre *Quince Años de Operación Cesárea en el Hospital General de la Ciudad de México*, no hace referencia sobre la observación de este síndrome. Los obstetras y ginecólogos venezolanos quienes tuvieron el año próximo pasado su Primera Reunión Nacional de Obstetricia y Ginecología en la Ciudad de Caracas, en la que presentaron 14 trabajos en relación con la operación cesárea, no mencionan en su alta mortalidad postnatal, al síndrome de la membrana hialina como causa.

EL SÍNDROME PULMONAR DEL RECIÉN NACIDO POR OPERACIÓN CESÁREA

"Enfermedad de la membrana hialina"

Ya desde 1854 descubrió VIRCHOW una substancia semejante a la médula nerviosa principalmente en los alvéolos de los pulmones enfermos. Varios anatomopatólogos posteriores a VIRCHOW como HOOK, KATZ y SZLAVIK, continuaron describiendo la mielina en los pulmones de recién nacidos. SZLAVIK suponía que en el alveolo no aereado se formaba la mielina y, por ausencia o presencia de mielina, establecía la diferencia entre la atelectasia congénita y la secundaria.

En 1903 HOCHEIM describió por primera vez la existencia de una característica membrana en los pulmones de dos niños, en una serie de autopsias de 43 recién nacidos, dándole el nombre de *Formación Mielínica en los Pulmones* y suponiendo que su formación se debía a la descamación celular del epitelio alveolar.

JOHNSON y MEYER, STEINHARTER, MACGREGOR, BENNER y HELWIG asociaron la membrana con la *Neumonía del Recién Nacido*, o *Neumonía Congénita por Aspiración*. ROSENTHAL, AREY, NELSON y TREGILLUS la nombraron *Membrana Asfíxica*. ROSENTHAL la clasificó como *Anaeriosis Descamativa*. MACMAHOM pensó se debía a una anomalía congénita y la denominó *Displasia Alveolar Congénita*. FARBER y SWEET la atribuyeron a la aspiración del vernix caseosa y la denominaron *Membrana del Vernix*. MACGREGOR, BENNER, HOLT, AHVENAINEN, MILLER, HAMILTON, DICK y PUND, fueron de la misma opinión.

La palabra *Hialina*, derivada del griego, significa vidrio o cristal y es un término empleado recientemente para denominar esta membrana. JOHNSON, JOHNSON y

MEYER, STEINHARTER, LABATE, MORISON y BLYSTAD para quienes la etiología y patogenia de esta membrana son desconocidas la llaman *Membrana Hialina*. SIMPSON y GEPPERT *Atelectasia Hialina*, y POTTER, BRUNS y SHIELDS *Hyaline-like Membrane: Membrana Semejante al Cristal*.

Cuadro 4 (A). Porcentaje de membrana hialina pulmonar en niños nacidos vivos

Año	Investigador	Total de autopsias	Casos de M. H.	Porcentaje de M. H.
1925	Johnson y Meyer	97	8	7.2
1931	Farber y Sweet	124	18	14.5
1932	Hunt	118	11	14.5
1933	Helwig	159	2	1.3
1935	Rosenthal	62	31	50.0
1939	MacGregor	448	11	2.4
1947	Schenken	80	32	39.0
1947	Ahvenainen	81	42	50.0
1949	Dick y Pund	60	7	11.6
1949	Miller y Hamilton	47	26	46.8
1950	Miller y Jennisson	71	31	39.4
1950	Potter	125	41	32.8
1951	Bruns y Shields	439	114	25.9
1951	Simpson y col	114	22	14.5
1951	Tregillus	122	35	28.7
1951	Blystad y col	322	97	30.1
Total		2,469	528	21.3

El porcentaje de la Membrana Hialina en niños nacidos vivos desde el año de 1925 al año de 1951 es el siguiente, de acuerdo con distintos investigadores. (Cuadro 4 (A))

Las variaciones en el porcentaje de la Membrana Hialina en relación con el peso de niños nacidos vivos se reflejan en el cuadro 5 (B).

Cuadro 5 (B). Variaciones en el porcentaje de la membrana hialina en relación con el peso de niños nacidos vivos

Investigadores	Peso en gramos					
	Menos de 1,000	de 1,000-1,500	de 1,500-2,000	de 2,000-2,500	Menos de 2,500	Más de 2,000
Miller y Hamilton	25.0	83.0	100.0	50.0	62.0	70.0
Miller y Jennisson	-	68.0	68.0	86.0	-	-
Bruns y Shields	8.0	44.0	40.0	27.0	27.0	6.0
Ahvenainen	-	-	-	-	49.0	33.0
Blystad y col	-	-	-	-	44.0	22.0
Potter	-	-	-	-	40.0	-

CUADRO CLÍNICO

En cuantos casos la cesárea ha sido un éxito, el ginecólogo ha batido el record de tiempo, en un abrir y cerrar de ojos muestra contento, un niño normal, que respira espontáneamente, y que, por unas dos horas más o menos continúa respirando normalmente, pero después hace su aparición la dificultad respiratoria, el niño se hace más y más cianótico, desarrollando disnea progresiva. Su respiración se vuelve sumamente difícil, el esternón y las costillas inferiores se retraen con cada movimiento inspiratorio, los ruidos respiratorios son cada vez menos audibles y la muerte ocurre por regla general entre ocho y treinta horas. Otras veces, la respiración es pobre desde su principio o de tipo apneico o irregular, después de un intervalo variable se vuelve difícil, se observa la retracción costal y esternal y el niño lucha contra la intensa obstrucción de sus vías respiratorias. Por sorpresa, lentamente la normalidad se restablece, lo frecuente en otros casos es que la muerte ocurre en pocas horas, con cianosis de grado variable, contracciones musculares y en ocasiones cuadro convulsivo.

A. E. CLAIREAUX en un estudio de 810 necropsias de nacidos muertos y muertos recién nacidos, encuentra 108 casos de Membrana Hialina; ningún nacido muerto la presentaba y de los 376 nacidos vivos en 108 casos (29%) se encontró como causa de la muerte. En esta serie 22 niños (20%), fueron extraídos por cesárea.

El intervalo de tiempo transcurrido entre la extracción y la muerte, oscila entre unas horas y los cinco días. CLAIREAUX, en 108 casos (29%) la encontró como causa de la muerte. En esta serie 22 niños, de 71 (66%), murieron en las primeras 24 horas.

Las edades de los niños muertos con Membrana Hialina de acuerdo con CLAIREAUX fueron:

0-12 horas		44
13-24	"	27
25-36	"	12
37-48 horas		13
más de 48	"	12

De acuerdo con los siguientes investigadores, el intervalo de tiempo del nacimiento a la muerte se ve en el cuadro 6 (C).

Cuadro 6 (C)

<i>Investigador</i>		<i>Intervalo de tiempo del nacimiento a la muerte</i>
Ahvenainen	(1948)	50% muerto en las primeras 24 horas
Miller	(1949)	De cero horas a 4 días
Dick y Pund	(1949)	De pocas horas a 4 días
		De 3 a 87 horas
Blystad y col	(1951)	De una hora a 5 días
Potter	(1952)	De 8 a 30 horas

El estudio necrópsico muestra en los casos de muerte por Membrana Hialina a los pulmones con un aspecto particularísimo. Su tamaño corresponde al del pulmón expandido, pero su consistencia semeja a la del hígado. Son de color rojo púrpura oscuro.

Si el niño sobrevive más de cuarenta y ocho horas, se encuentran por regla general procesos inflamatorios sobreagregados. En algunos casos el pulmón se siente a la palpación ligeramente granuloso. Todo o en partes se hunde cuando se coloca en agua, a pesar de encontrarse aereado en proporciones proximales del árbol pulmonar.

El examen histológico revela extensa reabsorción de aire y las paredes de muchos conductos alveolares colapsados, dando aspecto sólido al tejido pulmonar entre los pocas alvéolos que permanecen abiertos; se presenta atelectasia secundaria por reabsorción y colapso de alvéolos previamente distendidos. Los alvéolos y la superficie respiratoria de los pulmones aparecen tapizados por una membrana viscosa, hialina, que al ser teñida con hematoxilinaeosina toma un color rojo vivo que recuerda las degeneraciones hialinas de los tejidos y a la que se debe su nombre.

La impermeabilización de los alvéolos pulmonares impide los cambios gaseosos, de lo que resulta una atelectasia secundaria en un pulmón que ya ha respirado.

Después de separados, si se intenta expandir estos pulmones con aire, los espacios proximales se distienden considerablemente y los distales se colapsan más aún. Si se inyectan con líquido, los alvéolos se abren gradualmente mostrando el desarrollo normal de estos pulmones, lo que puede comprobarse por el estudio microscópico de los mismos. El color rojo púrpura oscuro y el aumento de peso son debidos a la intensa ingurgitación capilar. Las superficies internas de los conductos alveolares que permanecen abiertos, se hayan cubiertas por una capa irregular de una substancia acidófila, homogénea, que a manera de barrera mecánica bloquea los cambios respiratorios normales en algunas porciones del tejido pulmonar, revistiendo los restantes alvéolos de tal forma que los capilares no entran en contacto con el oxígeno atmosférico. La Membrana Hialina se presenta bajo la forma de membranas y películas, de grumos y esférulas, los grumos y las esférulas se encuentran libres en la luz respiratoria, formando acúmulos densos en el centro de focos de atelectasia o aplicados a las paredes alveolares y bronquiales. Las membranas que tapizan los alvéolos y bronquiolos pueden alcanzar un espesor hasta de quince micras. Pueden encontrarse leucocitos polimorfonucleares, especialmente en niños que sobreviven más de 36 horas aun cuando en la mayoría no existe evidencia de infección.

Se han presentado pruebas que indican que la membrana está compuesta predominantemente de proteína, que se supone derivada del líquido amniótico. Tirosina, arginina y un carbohidrato se hallan unidos a la proteína en proporciones más o menos iguales y en ella se aprecian también pequeñas cantidades de sustancias grasas y en algunos casos se ha podido determinar ácido desoxirribonucleico. Sin embargo, algunos investigadores creen que esta proteína tiene su origen en la corriente sanguínea, por daño vascular y aumento de la fragilidad capilar.

Su etiología y patogenia aún no han sido aclaradas; sin embargo, casi todos los investigadores están de acuerdo en que la Membrana Hialina es definitivamente más frecuente en los niños extraídos por cesáreas en madres diabéticas.

Los interesados en este problema han dado una explicación sobre la probable etiología, que se expone en el cuadro 7 (D).

Cuadro 7 (D). Sumario de casos del año de 1903 a 1952 de membrana hialina en pulmones de recién nacidos

<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Núm de casos</i>	<i>Núm de autopsias</i>	<i>Probable etiología</i>
1903	Hocchein	2	43	Aspiración del líquido amniótico
1923	Johnson	4	4	Aspiración de sustancias irritantes
1925	Johnson y Meyer	8	500	Aspiraciones de líquido amniótico
1928	Hook y Katz	1	73	Aspiración e irritación
1931	Farber y Sweet	18	124	Aspiración de elementos de líquido amniótico
1932	Farber y Wilson	50	50	Aspiración y dispersión mecánica
1932	Hunt	11	118	Aspiraciones de líquido amniótico
1933	Rutledge	2	43	Aspiraciones de líquido amniótico
1933	Helwig	2	159	Aspiraciones de líquido amniótico
1935	Rosenthal	31	100	Degeneración del epitelio alveolar
1937	Steinharter	2	2	Aspiración y dispersión mecánica
1939	Patterson y Farr	1	25	Aspiración de restos de líquido amniótico
1939	McGregor	11	541	Aspiración y dispersión mecánica
1940	Benner	2	70	Aspiración de líquido amniótico e infección
1942	Ahlstrom	5	27	Aspiración y condensación de restos
1946	Russ	9	12	Aspiración de restos de líquido amniótico en la operación cesárea
1947	McMahon	2	2	Anomalia congénita
1947	Schenken	32	80	Aspiraciones de líquido amniótico
1947	Arey	4	22	Aspiraciones de líquido amniótico
1947	Labate	4	868	Aspiración y absorción de líquido amniótico
1947	Ahvenainen	42	108	Aspiración de líquido amniótico y descamación
1948	MacMahon	3	3	Anomalia congénita
1949	Dick y Pund	7	119	Aspiración, dispersión mecánica y absorción
1949	Arey	8	50	Aspiración de Vernix caseosa
1949	Tesseraux	1	1	Aspiración y probable envenenamiento por oxígeno
1949	Miller y Hamilton	26	79	Lesión epitelial
1950	Potter	40	125	Aspiración y reabsorción de líquido amniótico
1950	Miller y Jennisson	31	93	Lesión intrauterina
1951	Behrle, Gibson y Miller	13	55	Membrana Hialina impidiendo la expansión del pulmón
1951	Bruns y Shields	114	703	Anoxia intrauterina y envenenamiento por oxígeno
1951	Simpson y Geppert	22	268	No sugerida
1951	Kaufman y Spiro	23	37	Malformación congénita de los pulmones
1951	Tregillus	35	244	Necrosis y hialinización del epitelio bronquial
1951	Bovet-Dubois	29	36	Aspiración y probable envenenamiento por oxígeno
1951	Blystad, Landing y Smith	97	509	Aspiración y concentración de líquido amniótico
1952	Schoenvogel	1	109	Malformación congénita de los pulmones
		693	5,401	

Desde 1925 se iniciaron los estudios experimentales con el intento de producir membranas hialinas en animales. Han sido cinco los métodos seguidos: la inyección intra-traqueal de líquido amniótico y las más raras sustancias, la vagotomía bilateral, el envenenamiento por oxígeno, el envenenamiento por dióxido de carbono y la irradiación con Rayos X.

En los cuadros 8 (E) y 9 (F) se exponen los resultados de los distintos estudios experimentales.

La Membrana Hialina no es un fenómeno patológico exclusivo del recién nacido ni del niño extraído por cesárea. Adultos que han sufrido envenenamiento por sulfonamidas, neumonitis por rayos X, neumonitis intersticial por Haemophilus Influenzae y neumonitis reumática, muestran

Cuadro 8 (E). Estudios experimentales en la producción de la membrana hialina intrapulmonar Inyección intratraqueal de sustancias extrañas

<i>Año</i>	<i>Investigadores</i>	<i>Animal</i>	<i>Material inyectado</i>	<i>Resultados</i>
1925	Johnson y Meyer	Conejos	Líquido amniótico, solución jabonosa y lysol albúmina de huevo	Negativos, excepto una membrana hialina con albúmina de huevo
1932	Farber y Wilson	Conejos, gatos, perros y ratas	Tinta India, suero de caballo HCL diluido Exudado fibrino purulento	Negativos 2 pequeñas áreas de membrana hialina Produjo membranas hialinas
1937	Farber	Conejos	Vagotomía bilateral	Producción de edema y membrana hialina
1939	Ross	Conejos	Varias sustancias tóxicas y no tóxicas	Negativos
1947	Harrison y col	Perros	Aerosol de cloruro de Cadmio	Producción de membranas hialinas
1949	Dick y Pund	Pulmones de niños nacidos muertos	Líquido amniótico centrifugado y tibio	Producción de pseudo membrana hialina
1949	Miller y Hamilton	79 perros y conejos	Vernix, meconio, líquido amniótico, solución lactato de Ringer y agua destilada	Negativos
1949	Blystad, Landing y Smith	12 ratas, cobayos y ratones	Líquido amniótico	Negativos en pulmones de animales vivos Producción de membranas hialinas en pulmones extirpados
1949	Cruichshank	Conejos	Líquido amniótico. Solución Salina.	Negativos
1951	Miller y col	20 conejos	Vagotomía bilateral	Producción del 3 membranas hialinas

Cuadro 9 (F). Envenenamiento experimental por oxígeno

<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Animal</i>	<i>Substancia empleada</i>	<i>Resultados</i>
1932	Smith y col	244 ratas	Envenenamiento por oxígeno	Negativo
1940	Rehbock y col	50 ratas		Negativo
1940	Pichotka	Cobayos		Producción de membrana hialina intrapulmonar
1940	Clamann y col	Perros, gatos, ratones y cobayos		Negativos
1940	Liebgott	Conejos		
1941	Paine, Lynn y Keys	49 perros		
1948	Kuhn y Pichotka	Ratones, conejos, cobayos y perros		
1950	Bruns y Shields	12 cobayos		Producción de 6 membranas hialinas
Otros métodos				
1940	Warren y Gates	Ratas, conejos, perros y cobayos	Irradiación de Rayos X	Producción de membrana hialina
1944	Becker, Freyseng y Pichotka	Conejos	Envenenamiento por dióxido de carbono	
1947	Meesen	Cobayos	Envenenamiento por dióxido de carbono	

al estudio anatomopatológico membranas hialinas intrapulmonares asociadas con lesiones vasculares, por lo que se piensa que la lesión vascular es un factor común en la patogenia de la membrana hialina intrapulmonar del recién nacido y del adulto.

La membrana hialina se ha observado en las enfermedades que aparecen en el cuadro 10 (G).

Cuadro 10 (G)

<i>Peste Neumónica</i>	<i>STRONG, CROWELL y TEAGUE</i>	<i>1912</i>
Envenenamiento por gases de guerra	ASCHOFF	1916
Influenza	OBERNDORFER	1918
Neumonía por influenza	WOLBACH	1919
Envenenamiento por fosfeno	GROLL	1921
Neumonía Reumática	OPIE	1928
Envenenamiento por óxido nítrico	SCHULTZ-BRAUNS	1930
Bronconeumonía, Neumonía Lobar, neumonía tuberculosa, Poliomiellitis, insuficiencia cardíaca.	FARBER y WILSON	1932
Neumonitis por radiaciones	WARREN y GATES	1940
Metástasis Carcinomatosa de los pulmones, Uremia e Insuficiencia Cardíaca; Linfomas; Enfermedad de HODGKIN, Endocarditis Bacteriana Subaguda.	EPSTEIN y GREENSPAN	1941
Neumonitis por Sulfonamidas	RICH y GREGORY	1943
Envenenamiento por óxido de nitrógeno en incendios	MALLORY y BRICKLEY	1943
Envenenamiento por Berilio	VAN ORSTRAND	1945
Neumonía con Varicela	CLAUDY	1947
Uremia	BASS y SINGER	1950
Aspiración de leche	BOVET-DUBOIS	1951

Cuadros 4-A, 5-B, 6-C, 7-D, 8-E, 9-F, 10-G, tomados de Tran-Din-De y George W. Anderson. Hyaline-Like Membranes Associated with Diseases of the Newborn Lungs; Obstetrical & Gynecological Survey, Vol. 8, Feb. 1953.

PATOGENIA

La patogénesis de la Membrana Hialina aún no ha sido aclarada. En lo que están de acuerdo numerosos investigadores, es que en su mecanismo de producción es necesaria la inhalación de aire para dispersar los elementos que la originan a la periferia de los espacios respiratorios y que

ocurre menos frecuente en niños que mueren inmediatamente después de su extracción por cesárea. Con relación a los elementos que la componen, existe un gran desacuerdo. Muchos investigadores sostienen que la membrana se forma por aspiración del contenido del saco amniótico y del vernix caseosa, otros, como MILLER y HAMILTON, creen que la membrana representa la reacción a una lesión al epitelio especialmente en los bronquiolos y los alvéolos, y ROSENTHAL supone que se debe a cambios degenerativos en el epitelio, broncoalveolar y a la acumulación de restos celulares conteniendo partículas de grasa.

El hecho de que la Membrana Hialina se presente en numerosos padecimientos en adultos asociada con lesiones vasculares, ha hecho suponer que la lesión vascular es de la mayor importancia en su formación tanto en el recién nacido como en el adulto.

DRINKER sostiene que los capilares de los alvéolos pulmonares, conteniendo sangre venosa, mantienen su permeabilidad normal únicamente cuando el aire atmosférico penetra libremente en su interior. La presencia de líquido en el interior del árbol respiratorio a menudo hace perder la integridad normal de la pared de los capilares pulmonares. El líquido que escapa de ellos tiende a desplazar aire hacia espacios adyacentes y se establece un círculo vicioso, de anoxia, edema pulmonar progresivo y más anoxia.

Se ha sugerido que la anoxia intrauterina estimulando el centro respiratorio provoca la aparición de amplios y profundos movimientos respiratorios en el feto que llega a aspirar por esta causa cantidades considerables de líquido amniótico conteniendo Vernix caseosa y células epidérmicas, que precipitadas con la inspiración del aire atmosférico sobre la mucosa del árbol respiratorio y paredes de los alvéolos, formarían la membrana viscosa, hialina, que obstaculiza el intercambio gaseoso. ROBERTO LUCCA ESCOBAR, dice al respecto: "Los niños nacidos de cesárea se presentan con mayor inundación debido a que no han sufrido la expresión que supone nacer por el canal del parto". Ha observado bajo laringoscopia directa, cómo se vacía el árbol traqueobronquial del recién nacido a medida que se practican expresiones manuales del tórax.

Al nacimiento puede ocurrir que pequeñas cantidades de líquido amniótico se encuentren en el interior de los pulmones, lo que carece de importancia si no está impedida la entrada de aire atmosférico. Siendo las paredes alveolares ricas en capilares, el líquido es absorbido rápidamente y la respiración se establece sin dificultad.

Las perturbaciones respiratorias de la mayor importancia se presentan por la aspiración del contenido del saco amniótico, en cualquier momento en el curso del parto pueden ser aspirados moco y restos del contenido del saco amniótico a través de la nariz y la boca. Esta aspiración es tanto más importante cuanto más líquido se encuentre en el saco antes de la ruptura de las membranas. El hecho de que la Membrana Hialina esté asociada frecuentemente con hemorragias que se producen antes del parto y con la extracción fetal por operación cesárea en los que la anoxia fetal es evidente en muchos casos antes de la ruptura de las membranas, habla en favor de la aspiración. Con la entrada del aire a los pulmones el líquido que lleva el conducto respiratorio, es desplazado periféricamente. Algo de este líquido regresa a la faringe, el resto en cambio debe ser absorbido en los alvéolos.

Es interesante saber que el niño anóxico es incapaz de eliminar de sus vías respiratorias el material aspirado; también parece difícil excluir la posibilidad de que el vómito y la aspiración del contenido gástrico después del nacimiento, puedan en ocasiones ser la causa.

SMITH cree que la obstrucción respiratoria es esencialmente mecánica y debida a los tapones hialinos o a la membrana y que tales obstrucciones no son necesariamente fatales y pueden resolverse por absorción o por proceso fagocitario. La experiencia ha dado la razón a las observaciones de SMITH, ya que niños que presentan este síndrome y sobreviven cuatro días, se recuperan casi todos rápidamente.

Experimentalmente las membranas han podido reproducirse en animales por respiración de altas concentraciones de oxígeno, por encima del 95% y por 35 horas o más, BRUNS y SHIELDS, impresionados por los experimentos de PICHOTKA y KUHN en Alemania sobre envenenamientos por oxígeno, repitiendo estos experimentos han conseguido producir Membranas Hialinas intrapulmonares en 6 de 9 cobayos sometidos a altas concentraciones de oxígeno. En la opinión de estos dos investigadores, la anoxia intrauterina lesiona los alvéolos y capilares de los pulmones y también la administración de altas concentraciones de oxígeno como medida terapéutica, pueden ser los factores causantes de la membrana hialina en los pulmones del recién nacido.

CRISIS DEL NACIMIENTO

JOSÉ OBES POLLERI, distinguido Pediatra Uruguayo de la Casa del Niño de Montevideo, llama crisis del nacimiento del niño: "La consecuencia del traumatismo del parto y del cambio brusco de sus condiciones de vida parasitaria a la vida independiente que ha de llevar en el futuro, que exige a la vez, una resistencia al esfuerzo que sufre y un reajuste anatómico fisiológico de sus estructuras y funciones, que sólo la extrema flexibilidad de un organismo terminado y maduro le permite cumplir dentro de un riesgo razonable. Esta crisis del nacimiento, máxima y realmente peligrosa en las primeras horas de vida, prolonga sus consecuencias y por consiguiente sus riesgos por tres o cuatro semanas mientras se realizan los reajustes indispensables".

Considera OBES POLLERI como elementos más importantes de la crisis del nacimiento: la anoxia, el traumatismo intracraneano, el enfriamiento, el shock y la deshidratación.

La "Crisis del Nacimiento" en el niño extraído por cesárea, se modifica forzosamente acentuando algunos elementos señalados por OBES POLLERI originando la aparición de otros. El niño extraído por cesárea está especialmente predispuesto a trastornos respiratorios y es la anoxia intrauterina a la que se debe casi siempre el fracaso para su respiración inicial que BLOXSOM supone que se deba a la falta del estímulo de las contracciones uterinas y del paso del feto a través del canal del parto. La membrana hialina intrapulmonar a la que se atribuye la mayor mortalidad, es constante en los casos fatales con perturbaciones respiratorias y recientemente la Doctora EDITH L. POTTER ha encontrado hipertensión craneana asociada a los típicos cambios pulmonares originados por la membrana hialina. La brusca descompresión cuando el útero es abierto, debe ser tenida en cuenta como causa de enfriamiento y de cambios súbitos en la presión fetal.

Recientemente uno de nosotros (Dr. J. R. D.), entrevistó al Dr. CLEMENT A. SMITH, fisiólogo de niños y profesor asociado de pediatría de la Escuela de Medicina de HARVARD, para pedirle su valiosa opinión en relación con el trabajo presentado por el Dr. SYDNEY S. GELLIS sobre "El Síndrome Post Operación Cesárea", en la sesión general del 6 de Octubre ppdo., de la Reunión Anual de la Academia Americana de Pediatría. El Dr. SMITH gentilmente dio su opinión por escrito que transcribimos textualmente: "Por muchos años, en los niños que mueren dentro de los

primeros 4 días que siguen al nacimiento, (especialmente si el nacimiento fue precedido por anoxia intrauterina, como en la prematura separación de la placenta, sufrimiento fetal, parto prolongado o hemorragia con nacimiento prematuro), se pensó que la causa de la muerte era debida a "anoxia intrauterina, aspiración del contenido del saco amniótico y atelectasia".

"Muchos de estos niños mostraban membrana hialina en sus pulmones pero poca atención se puso en esto desde que se supo que estas membranas se presentaban en la muerte ocasionada por muchas formas de enfermedades pulmonares, tales como neumonía por influenza, etc."

"Actualmente está en boga concentrar la atención sobre la Membrana Hialina en niños que mueren en esta forma, aun cuando sólo la mitad de ellos pueden mostrar muchas membranas y todos muestren a la autopsia, congestión, edema, atelectasia de reabsorción y hemorragia pulmonar. Así, a menudo, la idea sobre las membranas puede conducirnos desviados en la investigación del problema total".

"Pocos niños extraídos por operación cesárea pueden mostrar signos de esta naturaleza, quizás 5% y muy pocos pueden morir, quizás 0.5% o menos en el caso de cesárea electiva a término. A la autopsia, estos niños pueden mostrar membranas hialinas en quizás un 50%, quizás más".

"Yo no creo que todos ellos muestren membranas hialinas y por consiguiente no creo que "El Síndrome Post-Operación Cesárea" es "La Enfermedad de la Membrana Hialina". No creo que "La enfermedad de la Membrana Hialina", sea realmente una enfermedad".

Tuvo uno de nosotros (Dr. J. R. D.), la fortuna de cambiar impresiones con el Dr. E. K. AHVENAINEN, anatomopatólogo y pediatra del Children's Clinic de Helsinki, Finlandia, quien desde 1947 ha venido realizando importantes contribuciones y estudios experimentales sobre la etiología y patogenia de la Membrana Hialina intrapulmonar. Transcribimos el resultado de sus más recientes investigaciones:

"Producción de Membranas Hialinas Intrapulmonares".

"Método: En gatitos recién nacidos fue inyectado intratraquealmente líquido amniótico, ácido clorhídrico y pepsina. En varios casos fue posible producir membranas hialinas, pero en un solo caso las membranas fueron morfológicamente extensas y semejantes a las membranas de los pulmones de los niños recién nacidos".

"Conclusión: La aspiración de líquido amniótico degluido y vomitado puede ser un factor en la producción de

Membrana Hialina en los niños, aunque no el único. Quizá cualquier factor que lesiona los capilares de las paredes de los pulmones, pueda producir membranas. (Por ejemplo: anoxia, infección, trastornos circulatorios, etc.)".

GELLIS, WHITE y PFEFFER han demostrado que las perturbaciones tardías de la función respiratoria se deben a una cantidad excesiva de líquido amniótico ingerida durante o antes de la extracción y más tarde regurgitado y aspirado. Los peligros del vómito tardío han sido puntualizados por PEDVIS, IRWIN y PHILPOT, quienes aplican succión gástrica sistemática a los niños extraídos por operación cesárea. DAVID M. LITTLE JR., FRANK H. D'ANDREA y ANGELO MASTRANGELO JR., creen que se ha mejorado la mortalidad fetal en las cesáreas con el uso sistemático de aspiración traqueal y gástrica. Las observaciones de estos últimos investigadores señalados, confirman los resultados de las últimas experiencias del Dr. E. K. AHVENAINEN y es probable que hagan una luz en la obscuridad reinante en la etiología y patogenia de la Membrana Hialina intrapulmonar.

Profilaxis y tratamiento

Mientras la etiología y la patogenia de la Membrana Hialina no sean aclaradas definitivamente, la prevención y tratamiento del cuadro patológico que puede presentar el niño extraído por cesárea, debe ser el resultado de la labor comprensiva y conjunta del obstetra y del pediatra.

Es al obstetra a quien toca cuidar al niño por nacer y cuidar de la madre para dar al hijo la oportunidad de llegar a un mayor estado de madurez, con mejor posibilidad de sobrevivir a "la crisis del nacimiento".

Es al tocoginecólogo a quien corresponde decidir la clase de intervención cesárea que ofrezca más garantías para la vida del niño. La indicación de la operación cesárea debe ser precisa, aún cuando cada día aumentan las indicaciones de ella, ya que existe una tendencia muy marcada en la literatura obstétrica reciente a evitar las intervenciones obstétricas cuando éstas ofrecen peligro para el niño (como las aplicaciones de fórceps en la parte media de la pelvis cuando la cabeza apenas rasa las espinas ciáticas; en los partos de pelvis cuando se piensa que puedan ofrecer serias dificultades a la extracción; las indicaciones precisas de la desproporción céfalo-pélvica, de la preeclampsia grave, las placentas previas, las hemorragias con o sin placenta previa, las distocias dinámicas de la matriz).

Es importante que quien hace una cesárea tenga amplia experiencia en partos. Los cirujanos generalmente prefieren la cesárea alta por ser la intervención que ofrece menos dificultades en la extracción del niño aún cuando esté sujeta a mayores contingencias y a postoperatorios más tormentosos. La cesárea baja o segmentaria ofrece la dificultad principal en la mayor laboriosidad en la extracción del niño al que hay que partear para evitar desgarraduras de la herida uterina que son muy sangrantes y difíciles de reparar.

En relación con las drogas analgésicas o anestésicas empleadas en la madre, deberá observarse gran cuidado, por el peligro que entrañan en extraer niños dormidos, lentos para iniciar su respiración y llanto, por cuyo motivo se acude a los procedimientos de resucitación.

Las drogas analgésicas a dosis terapéuticas administradas a la madre, no producen trastornos ni perturbaciones circulatorias intrauterinas, ni son causa de muerte fetal. Lo que sí es innegable, es que grandes dosis de drogas analgésicas administradas ya avanzado el trabajo de parto o la anestesia prolongada por inhalación, especialmente con óxido nitroso, retardan considerablemente la iniciación de la respiración al nacimiento, aun cuando no exista anoxia intrauterina, porque deprimen la actividad del centro respiratorio.

En relación con la anestesia de elección en la cesárea, dice ROBERTO LUCCA: "Hay que recordar que para el feto el traumatismo comienza con la anestesia y no con la operación. El feto ignora la operación propiamente dicha, sólo conoce la anestesia". Y de la anestesia por inhalación que es causa frecuente de anoxia fetal: "Va también al niño, donde no sólo es innecesaria, sino perjudicial".

J. K. POTTER y B. H. PENDER, definen así la anestesia ideal en las cesáreas: "La anestesia ideal para la operación cesárea es aquella que proporciona a la madre una anestesia adecuada y a la vez segura, al cirujano, buen silencio y relajación, y en lo que se refiere al niño, muestre un mínimo de toxicidad o carezca totalmente de ella".

Toda una serie de recomendaciones han sido hechas por los distintos interesados en la disminución de la mortalidad infantil en las cesáreas y que la experiencia ha venido a justificar.

a) Una vez abierto el útero, dejar escurrir con lentitud el líquido amniótico para evitar bruscos cambios de presión en el feto. b) Después de la extracción del niño, colocarlo por debajo del nivel del abdomen de la madre

permitiendo que la mayor parte de la sangre placentaria llegue a su circulación. LANDAU aconseja la técnica de la suspensión placentaria y el vaciamiento completo de la placenta para la prevención del shock hematogénico. El enfriamiento puede ser favorecido por la privación de la cantidad de sangre que ocurre si se pinza y corta el cordón casi inmediatamente, lo que para LANDAU priva a estos niños hasta de 90 cc. de sangre. c) La limpieza de la nariz y de la orofaringe por suave succión. (RUSS y STRON aconsejan de rutina la aspiración intratraqueal). d) La aspiración sistemática del contenido gástrico del niño cuya regurgitación y aspiración es causa indudable de las perturbaciones tardías de la función respiratoria. e) Drenaje postural.

Oxígeno.— Desde que BRUNS y SHIELDS sugirieron la posibilidad de que el envenenamiento por oxígeno fuera un factor en la formación de la Membrana Hialina, pediatras y obstetras han entrado en discusiones.

Por otra parte, las observaciones clínicas de los últimos años sobre casos de fibroplasia retrolental como enfermedad adquirida y desarrollada en el periodo post-natal y también atribuida a la administración de altas concentraciones de oxígeno, no han dejado de crear dudas sobre la forma de utilizar este elemento tan indispensable para la vida, al extremo que RYAN de Australia no se decide a utilizar el oxígeno en ningún niño que no esté realmente cianótico y CAMPBELL, aconseja llevar la administración de oxígeno a una concentración mínima tal, que sólo impida la aparición de cianosis y mantenga la piel de un color satisfactorio.

Se aconseja la administración de oxígeno constante y sólo discontinuada dos minutos cada dos horas, y dar una mezcla de 93% de oxígeno y 7% de dióxido de carbono como excitante. El procedimiento ha sido sugerido y utilizado por WILSON. Cuando se administra oxígeno, éste debe ir supersaturado con humedad para ayudar a la expulsión del líquido amniótico y como una ayuda para la absorción de este líquido y de los restos que puedan encontrarse en los alvéolos provocando la formación de la Membrana Hialina. (Todos coinciden en que estos niños colocados en una atmósfera supersaturada de agua, manifiestan desde luego gran mejoría respiratoria).

En el caso en que se haga necesario cualquier procedimiento de resucitación, éste debe ser realizado de inmediato.

Presiones de resucitación.— SMITH ha demostrado que dos factores se oponen y hay que vencer para lograr la distensión de los pulmones de los recién nacidos. Primero, la cohesión de las superficies húmedas que reducen el espacio que debe ser ocupado por aire, y segundo, el papel que desempeña el tejido elástico y el músculo liso del parénquima pulmonar.

SMITH y CHISHELM han comprobado que la combinación de estos dos factores representa una resistencia inicial, igual al peso de 20 a 30 c.c. de agua (15 a 22 mm. de mercurio). Para SMITH, una presión aproximada de 40 c.c. de agua (29 mm de mercurio) es ideal para la resucitación de un niño que no respira. Sin embargo, aconseja reducirla de 25 a 30 c.c. de agua (18 a 22 mm de mercurio) por temor de provocar rupturas de la estructura pulmonar.

Relación de temperatura y humedad.— Un factor de la mayor importancia es el mantenimiento de una alta concentración de humedad. Cuando se administre oxígeno, éste debe ir supersaturado de humedad. La temperatura ambiente ideal sería la de 23 a 25 grados, mientras el niño desarrolle su propia habilidad para mantener su temperatura corporal.

Cateterización traqueal.— Aconsejada por FLAGG desde 1928 tiene por objeto extraer por succión líquidos y sustancias extrañas y la insuflación de oxígeno y dióxido de carbono bajo presión controlada. Requiere gran habilidad y debe ser realizada por verdaderos expertos.

Antibióticos.— Ocupan un lugar importante en el tratamiento de la atelectasia por membrana hialina; con el fin de prevenir la neumonía.

Todo niño extraído por cesárea debe ser estrechamente vigilado y al primer signo de posibles trastornos respiratorios será objeto del tratamiento más adecuado. Todo niño que tarda en respirar debe ser confiado al pediatra. Lo difícil es que esto ocurra, ya que raras veces encuentra la oportunidad de tomar parte activa en la resucitación del recién nacido y cuando el niño pasa a su cuidado desconoce los errores cometidos con frecuencia en los procesos de resucitación.

Frecuentemente los métodos sencillos y conservadores conducen a resultados más favorables que las maniobras ejecutadas sin pericia para la resucitación. A este respecto el Dr. STEWART H. CLIFFORD ha escrito: “en sus esfuerzos por hacer el bien el médico no debe dañar. Estoy particularmente alarmado de artículos cuya lectura puede llevar a cualquier residente a la creencia de que podría pasar

un broncoscopio bajo laringoscopia directa a un recién nacido, procedimiento que el más experto laringologista evita a menos de que existan muy específicas indicaciones. El énfasis y la confianza en los instrumentos mecánicos de resucitación, ya sean laringoscopios, cámaras de aire e incubadoras de vaivén, en mi opinión hacen más daño que beneficio. En mi experiencia, los métodos de resucitación de presión positiva se asocian frecuentemente con la producción de enfisema y neumotórax. Debería hacerse hincapié en corregir antes y durante el parto, los problemas que puedan causar asfixia al nacimiento”.

S. A. WILE, quien se ocupa de las problemas de la mortalidad neo-natal, opina que podrían resolverse favorablemente al aumentar la cooperación entre los obstetras y los pediatras con el objeto de que el recién nacido pudiera recibir el mayor beneficio de la combinación de los conocimientos y experiencias de las dos especialidades y dice al respecto: “... quiero enfatizar la importancia de la existencia en los hospitales de un servicio para el recién nacido dirigido por un pediatra, quien debe asumir la responsabilidad de su organización y manejo; la importancia de la preparación y prontitud en la iniciación de los procedimientos señalados; de la observación alerta y continua de todos los recién nacidos; de la certeza en el diagnóstico y suavidad en el manejo de todo recién nacido; de impedir la terapéutica sobre-entusiasta principalmente en los niños que sufren de asfixia o de lesiones intracraneales, y finalmente, la importancia del desarrollo del pediatra con inclinación a la obstetricia y del obstetra con inclinación a la pediatría, de tal suerte que juntos podamos trabajar en la solución de nuestros mutuos problemas”.

RESUMEN

Se hace una relación extractada de la vida del feto a través de la historia de la operación cesárea. Se presentan cuadros que permiten comparar la mortalidad fetal y materna en la cesárea, tanto en los Estados Unidos de Norteamérica como en distintos países de Europa y América Latina incluyendo a México.

Se refiere la mortalidad fetal en las operaciones cesáreas, de acuerdo con distintas estadísticas, comprobando que alcanza su mayor porcentaje en niños extraídos por cesárea cuyo peso está por debajo de 1,500 gramos.

La Membrana Hialina, causa principal de la mortalidad en los niños extraídos por operación cesárea, ha

dado origen para algunos como el Dr. SYDNEY S. GELLIS al "Síndrome Post Operación Cesárea", considerado por otros como, "La Enfermedad de la Membrana Hialina". Se expone la opinión del fisiólogo de niños Prof. CLEMENT A. SMITH para quien no todos los niños mueren por esta causa y que sostiene que el "Síndrome Post Operación Cesárea", no se debe sólo a la Membrana Hialina y no cree que "La Enfermedad de la Membrana Hialina" sea una enfermedad definitiva.

Se hace una relación sobre los distintos investigadores preocupados en este problema, desde HOCHEIM, quien en 1903 describió por primera relación característica membrana en la autopsia de recién nacidos, dándole por nombre "Formación Mielínica en los Pulmones" y se refieren las distintas denominaciones que ha recibido en relación con su supuesta etiología, hasta el empleo reciente de la palabra "Hialina", para denominar a esta membrana.

El cuadro clínico que presentan los niños extraídos por cesárea, se inicia unas horas después de su extracción, apareciendo perturbaciones de la función respiratoria, disnea y cianosis progresiva con característica retracción costal y esternal, ocurriendo la muerte entre las primeras 24 horas y los 5 días. Por regla general si sobreviven a los 4 días que siguen al nacimiento, se recuperan rápidamente.

La Membrana Hialina parece estar compuesta de proteína que unos suponen derivada del líquido amniótico y otros de la corriente sanguínea, debida a lesión vascular y aumento de la fragilidad capilar. Tirosina, arginina y un carbohidrato se hallan unidos a la proteína en proporciones más o menos iguales y en ella se aprecian también pequeñas cantidades de sustancias grasas y en algunos casos se ha podido determinar ácido desoxirribonucleico.

Se hace un sumario de casos de Membrana Hialina en 5,401 autopsias referidas por distintos autores, en las que se ha encontrado 693 veces, entre los años de 1903 a 1952.

Los cinco métodos seguidos para producir la Membrana Hialina experimentalmente en animales, han sido: inyección intratraqueal de líquido amniótico y distintas sustancias, vagotomía bilateral, envenenamiento por oxígeno, envenenamiento por dióxido de carbono y la irradiación por Rayos X.

Se refieren las recientes experiencias del Dr. E. K. AHVENAINEN, quien experimentalmente ha podido producir membranas morfológicamente extensas y semejantes a las de los pulmones de niños recién nacidos, inyectando

intratraquealmente líquido amniótico, ácido clorhídrico y pepsina en gatitos recién nacidos. Las conclusiones del Dr. AHVENAINEN en el sentido de que la aspiración de líquido amniótico deglutido y vomitado pueda ser un factor en la producción de la Membrana Hialina, parece dar una luz en la obscuridad reinante en la etiología y patogenia de la Membrana Hialina.

Se expone la importancia de la colaboración de obstetras y pediatras para una eficaz profilaxis y tratamiento siendo los puntos más importantes del tratamiento, la succión gástrica, la administración de oxígeno, el estudio de las presiones de resucitación, las relaciones de temperatura y humedad, la cateterización traqueal y el uso de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGUERO OSCAR, MONROY TULIO, PITTALUGA J. R. Y VISO RAFAEL.— *Cesáreas en la maternidad "Concepción Palacios"*. Revista de Obstetricia y Ginecología. Tomo XII, No. 4-1952, Caracas, Venezuela.
2. AHVENAINEN E. K. *Changes in dilatation and Signs of Aspiration in Fetal and Neonatal Lungs: Experimental and Histologic Study*. Acta paediat; supp. 3, vol. 35, 1948.
3. AHVENAINEN E. K. *Symptoms of Asphyxial Membranes in New-born Infants*. Ann. med. int. Fenniae 39:215-221, 1950.
4. AKERRÉN Y. and FURSTENBERG N. *Gastrointestinal Administration of Oxygen in Treatment of Asphyxia in Newborn*. J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 57: 705-713 October 1950.
5. ALFARO DE LA VEGA GUILLERMO. *Quince Años de Operación Cesárea en el "Hospital General"*. Ginecología y Obstetricia de México. Vol. VII número II, 30 de Abril de 1952. 111-123.
6. AREY JAMES B. and DENT JOHN. *Causes of Fetal and Neonatal Death With Special Reference to Pulmonary and Inflammatory Lesions*. The Journal of Pediatrics. Vol. 42, No.1, January 1953; 1-25. Vol. 42, No.2, February 1953. 205-227.
7. BLOXOM ALLAN. *New Method of Resuscitation*. J. A. M. A. 146: 1120 1124 July 21, 1951.
8. BLYSTAD MILHELM, LANDING BENJAMIN H., SMITH CLEMENT A. *Pulmonary Hyaline Membranes in Newborn Infants: Statistical Morphologic and experimental Study of Their Nature, Occurrence and Significance*. Pediatrics 8:5-21, July, 1951.
9. BRUNS PAUL D. and SHIELDS LLOYDV. *Pathogenesis and Relationship of Hyaline like Pulmonary Membrane to Premature Neonatal Mortality*. Am. J. Obst. & Gynec. 61 : 953-965. May, 1951.
10. BUNDESEN HERMAN N. *Natal Day Deaths* J. A. M. A., Vol. 153, No.5, Oct. 3/53.
11. CANON R. GUILHELM P. and MAYER M. *Fetal Anoxia*. Bull. Fed. Soc. Gynec. et. Obst. 4: 135-242, 1952.
12. CLAIREAUX A. E. *"Hyaline Membrane in the neonatal lung."* Lancet (1953) II 749.
13. CLIFFORD STEWART H. *Fetal Anoxia at Birth and Cyanosis of Newborn: Differential Diagnosis and Management*. Am. J. Dis. Child 76: 666-678, December, 1948.

14. CLIFFORD STEWART H. *Role of the Pediatrician in Prevention of Needless Neonatal Deaths*. J. A. M. A., Vol. 153, No. 5, Oct. 3 1953.
15. COMROE H. JULIUS JR., DRIPPS D. ROBERT. *Hte physiological basis for oxygen therapy*. Charles C. Thomas 1950.
16. DAVIS M. EDWARD. *Modern Role of Cesarean Section*. The Surgical Clinics of North America, February 1953, 101-123.
17. DICK, JR. FRED and PUND EDGAR R. *Asphyxia Neonatorum and Vernix Membrane*. Arch. Path. 47:307-316, April 1949.
18. EASTMAN NICHOLSON J. *Prevention of Fetal Anoxia*. Am. J. Dis. Child. 76:661-665, December 1948.
19. FLETCHER JOHN P. and ROGERS JOSLYN W. *Resuscitation of the Newborn*. J. A. M. A. 145: 533-538, Feb. 24, 1951.
20. GELLIS SYDNEYS, WHITE PRISCILLA and PFEFFER WILLIAM.— *Gastric Suction: Proposed Additional Technic for Prevention of Asphyxia in Infants Delivered by Cesarean Section; Preliminary Report*. New England J. Med. 240:533-537, April 7, 1949.
21. GREENHILL J. P. *Present Day Evaluation of Cesarean Section*. The Surgical Clinics of North America, February 1953, 87-100.
22. GREENHILL J. P. *Principles and practice of Obstetrics*. Tenth edition. 1951.
23. GYLLENSTEN L. J. and HELLSTROM B.— *Retrolental Fibroplasia: Animal Experiments*. Acta Paediat. 41:577-82, 1952.
24. HEPNER W. R. JR. and KRAUSE ARLINGTON C.— *Retrolental Fibroplasia: Clinical Observations*. Pediatrics. 10433-443. October, 1952.
25. LITTLE, JR. DAVID M., D'ANDREA FRANK H. and MASTRANGELO, JR. ANGELO. *Gastric Aspiration as Technic for Prevention of Asphyxia in Newborn Infant*. Surg. Gynec. & Obst. 93: 363-367, September, 1951.
26. LITCHFIELD HARRY R., STERNBERGS. DAVID, HALPERIN JACOB and TURIN RICHARD. J. A. M. A. 151:783-785, Mar. 7, 1953.
27. LUCCA ESCOBAR ROBERTO. *La Anestesia para la Operación Cesárea*. Revista de Obstetricia y Ginecología. Tomo No. XII No. 4-1952, Caracas, Venezuela.
28. MARTÍNEZ CARMONA E. y QUERALT BALLESTER J. A. *Anoxia Neonatorum y Anatomía Patológica del Pulmón Fetal*. Revista Española de Pediatría, Tomo VIII No. 4, Julio-Agosto, 1952, 499-511.
29. MILLER HERBERT C. *Pulmonary Hyaline Membranes in Newborn Infants*. Postgrad. Med. 10:511-515, December 1951.
30. MORISON J. EDGAR. *Fetal and Neonatal Pathology*. London 1952.
31. MÜLLER C. *La Operación Cesárea desde que se introdujo la operación de Porro*. Actas Ciba, Julio-Septiembre, 1952.
32. OBES POLLERI JOSÉ. *El Prematuro*. Montevideo, Uruguay, 1952.
33. OTILA EINO. *Cerebrospinal, Fluid in Premature Infants*. Acta Paediat. Supp. 8 Vol. 35, 1948.
34. POTTER EDITH L. *Pathology of the fetus and the Newborn*. The Year Book Publishers, Inc., Chicago, 1952.
35. POTTER EDITH L. and JACK WILLIAM. *The Responsibility in Perinatal Mortality*. The Surgical Clinics of Nort America, February, 1953. 141-152.
36. *Pulmonary Hyaline Membranes*. Pediatric Research Conference M. & R. Laboratories. Columbus 16, Ohio.
37. QUECKE K. *Principios Históricos de la Operación Cesárea*. Actas Ciba Julio-Septiembre, 1952.
38. QUECKE K. *La Operación Cesárea en la Mujer Muerta*. Actas Ciba Julio-Septiembre, 1952.
39. QUECKE K. *La operación Cesárea en la Mujer Viva*. Actas Ciba Julio-Septiembre, 1952.
40. SIDDNALL R. S. CRISSEY R. R. and KNAPP W. L. *Effect in Cesarean Section Babies of Stripping or Wilking of Umbilical Cords*. Am. J. Obst. & Gynec. 63:1059-1064, May, 1952.
41. SCHNEIDER GEORGE T., WARD SIMON V. and SELLERS THOMAS B. *Fetal and Neonatal Mortality: Analysis of 266 Deaths at Southern Baptist Hospital New Orleans*. South M. J. 45:211-217, March, 1952.
42. SMITH CLEMENT A. *The Physiology of the Newborn Infant*. Second Edition, 1951.
43. STEVENSON STUART SHELTON and HOLMAN ERHARD LORAIN. *Early Clamping of Umbilical Cord during Cesarean Section*. J. Pediat. 40:64-70, January, 1952.
44. TAYLOR E. STEWART, GOVAN CLIFTON D. and SCOTT WILLIAM C. *Oxygen Saturation of Blood of Newborn, as Affected by Maternal Anesthetic Agents*. Am. J. Obst. & Gynec. 61:840-854, April, 1951.
45. TAYLOR H. WINFIELD and WARD EDWARD J. *The Intrinsic Fetal Mortality of Cesarean Section*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 65 No.6, June, 1953.
46. TRAN-DINH-DE and GEORGE W. Anderson. *Hylanine-like Membranes Asossiated with Diseases of the Newborn Lungs: A Review of the Literature*. Obstetrical & Gynecological Survey, Volumen 8, No. 1, February 1953, 1-44.
47. WICKSTER GEORGE G.— *Posthemorrhagic Shock in the Newborn*. Am. J. Obst. & Gynec. 63:524-537, March. 1952.
48. MILE S. A. *Progress in the Reduction of Neonatal Mortality*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 66, No. 1, July, 1953. 131-137.
49. WINDLE F. MILLIAM. *Asphyxia Neonatorum. Its relation to the fetal blood, circulation and respiration and its effects upon the brain*. Charles C. Thomas, 1950.
50. ZUELZER W. W. *Pathologic Conditions Resulting in Fetal Anoxia and Cyanosis of Newborn*. Am. J. Dis. Child. 76:679-688, December, 1948. *Mature Infants*. Acta Paediat. Supp. 8, Vol. 35, 1948.

Fe de erratas

Del caso clínico publicado en el volumen 77, número 2, mes febrero, año 2009, páginas de la 103 a la 109, bajo el título “Diagnóstico prenatal molecular en un feto portador del alelo para distrofia muscular de Duchenne mediante biopsia de vellosidades coriónicas. Reporte de un caso y revisión bibliográfica”, de los autores: Miguel Ángel Alcántara Ortigoza, Mónica Aguinaga Ríos, Ariadna González del Ángel, María de Jesús Zavaleta Abreu, Sandra Acevedo Gallegos, Dora Gilda Mayén Molina y Victoria del Castillo Ruíz, debiendo quedar de la siguiente forma:

Título:

Diagnóstico prenatal molecular de un feto femenino portador del alelo de riesgo para distrofia muscular de Duchenne mediante biopsia de vellosidades coriales

Palabras clave: distrofias musculares de Duchenne, diagnóstico prenatal molecular, biopsia de vellosidades coriónicas.

Cita del artículo:

Este artículo debe citarse como: Alcántara OMA, Aguinaga RM, González del AA, Zavaleta AMJ, y col. Diagnóstico prenatal molecular de un feto femenino portador del alelo de riesgo para distrofia muscular de Duchenne mediante biopsia de vellosidades coriales. Ginecol Obstet Mex 2009;77(2):103-109.

Página 105, 2da columna, 2do párrafo:

... Se brindó asesoramiento genético respecto al sexo fetal (la ultrasonografía tiene certeza de 91.5% en la asignación del sexo a las 12 semanas de gestación),⁸ pero la paciente solicitó el procedimiento invasivo con la finalidad de proporcionarle un diagnóstico de mayor certeza.

Página 106, 1ra columna, 4to párrafo:

... Dado que los individuos afectados III-1 y III-2 no mostraron pérdidas del gen *DMD* (descarta las mutaciones hasta 98% de los casos), se realizó el análisis de ligamiento con dos marcadores estrechamente ligados al locus de distrofia muscular de Duchenne.

Página 106, 2da columna, 3er párrafo:

El diagnóstico prenatal invasivo, por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas, permite confirmar las alteraciones cromosómicas, mendelianas y metabólicas, ya que en dichas muestras, además de realizarse el análisis citogenético, pueden efectuarse estudios bioquímicos y moleculares.¹²

Página 107, 1ra columna, 2do párrafo:

... El éxito del abordaje indirecto para determinar el genotipo de riesgo en el feto o portador III-3 se logró por: *a*) el estado heterocigótico o informativo de ambos marcadores en el portador II-1; *b*) la identificación de la fase de ligamiento y del haplotipo de riesgo (T2-X2) en ambos hijos afectados (portadores III-1 y III-2); *c*) la ausencia de eventos de recombinación identificables, y *d*) la estructura familiar adecuada con madre portadora obligada (II-1) y disponibilidad del padre (portador II-2) para establecer el haplotipo de no riesgo.

Página 108, 1ra columna, párrafo 2:

Hace poco se señaló que la asignación del sexo fetal por ultrasonido, durante las semanas 12 a 13, evita la realización de exámenes invasivos.⁸ [...] Por lo anterior y debido al alto riesgo de recurrencia para distrofia muscular de Duchenne en la descendencia masculina de la paciente, se decidió continuar con el estudio invasivo para obtener un resultado definitivo.

Página 105, figura 1:

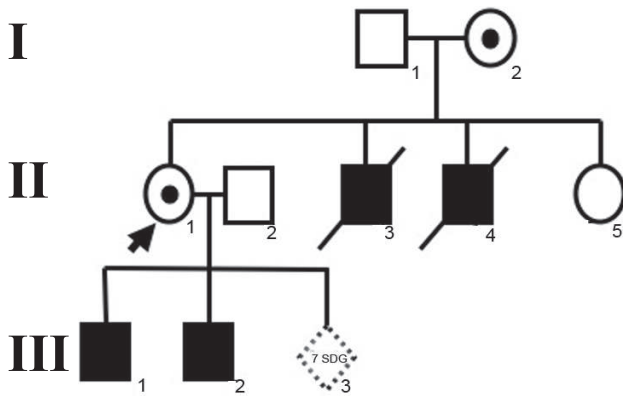


Figura 1. Árbol genealógico en el que se documenta el carácter de portadora obligada de distrofia muscular de Duchenne de la paciente de este estudio. Acudió para asesoramiento genético y diagnóstico prenatal con embarazo de siete semanas, determinado por la última fecha de menstruación.

Página 107, figura 2:

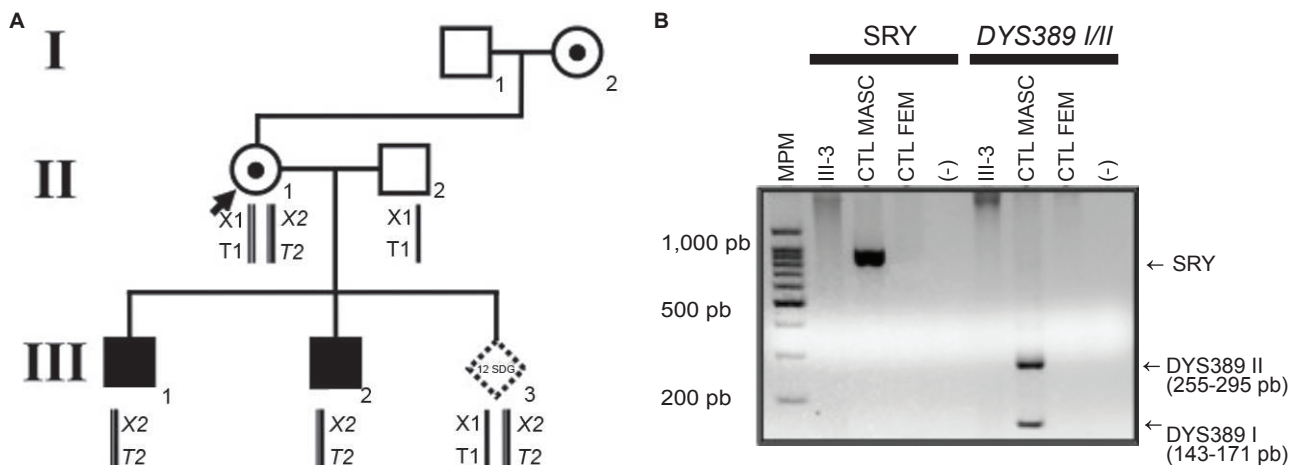


Figura 2. Determinación del sexo prenatal y análisis de ligamiento con marcadores intragénicos pERT87.8/*TaqI* y pERT87.15/*XmnI*.

A) Abajo de cada integrante se indica el haplotipo conformado por ambos marcadores. Al determinar la fase de ligamiento, los portadores III-1, III-2 y III-3 comparten el mismo haplotipo materno T2-X2 que cosegrega con la enfermedad. B) Determinación rápida del sexo prenatal en el ADN genómico, obtenido de la biopsia de vellosidades coriales, por amplificación de secuencias del cromosoma Y (gen *SRY* y el marcador tipo STR *DYS389*/I/II). Se observa la ausencia de ambos productos en el ADN genómico de la biopsia (portador III-3), situación compatible con un feto del sexo femenino (CTL MASC: control masculino sano; CTL FEM: control femenino sano, (-): control negativo de la reacción. MPM: marcador de pesos moleculares, escalera de 100 pb). C) Análisis electroforético de ambos marcadores (CTL (T1/X1): control hemicigótico para el alelo sin el sitio de restricción correspondiente T1-X1; CTL (HETERO): control femenino heterocigoto para ambos marcadores; CTL (T2/X2): control hemicigoto para el alelo con el sitio de restricción correspondiente T2-X2; (-): control blanco de la reacción. Carril MPM: Marcador de pesos moleculares (escaleras de 100 pb para *TaqI* y 50 pb para *XmnI*). El haplotipo T2-X2 de origen materno en el ADN genómico de la biopsia (portador III-3) y del haplotipo paterno obligado o de no riesgo T1-X1, aunado con la ausencia de secuencias derivadas del cromosoma Y, estableció el diagnóstico de feto femenino portador de distrofia muscular de Duchenne.

**Colegio Mexicano de
Especialistas en Ginecología
y Obstetricia, A.C.**



**GUÍAS DE
PRÁCTICA CLÍNICA**

2008



MANEJO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

Fecha de búsqueda de información: Enero 2008

Fecha de elaboración: Mayo 2008

Fecha de actualización: Enero 2010

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, AC.

COORDINADOR DEL GRUPO

DR. JOSÉ ANTONIO AYALA MÉNDEZ

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Jefe de Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

AUTORES

DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, Jefe de Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

DRA. GUADALUPE ÁLVAREZ JIMÉNEZ

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia. Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Médica adscrita al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

DR. JULIO CÉSAR RAMOS LEÓN

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrito al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

REVISORES INTERNOS

DR. JOSÉ ANTONIO AYALA MÉNDEZ

DRA. OLIVIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia, certificada. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, adscrita al Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

REVISORES EXTERNOS

DR. ALEJANDRO ROBERTO PLIEGO PÉREZ

Graduado de la Escuela Médico Militar. Médico Cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia, certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Jefe del Servicio de Embarazo de Alto Riesgo en la Clínica de Especialidades de la Mujer del Hospital Central Militar de la Defensa Nacional.

DR. FAUSTO MOISÉS CORONEL CRUZ

Médico cirujano, especialidad en Ginecología y Obstetricia, certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Coordinador del Departamento de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México, O. D.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de la presente Guía de Práctica Clínica ha sido en su totalidad por el COMEGO y con el apoyo de los autores participantes.

ÍNDICE

Resumen estructurado	S180
Resumen de las recomendaciones	S180
Introducción	S182
Objetivos de la Guía	S185
Alcance de la Guía	S186
Material y métodos	S186
Resultados	S188
Anexo	S205
Referencias bibliográficas	S206

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: a pesar de la gran cantidad de información en la literatura médica existe una gran controversia y divergencia de opiniones en el manejo de estas pacientes, por lo que esta revisión pretende ser una guía y contestar las preguntas más importantes concernientes al manejo de la ruptura prematura de membranas pretérmino, de acuerdo con la evidencia científica actual en la literatura.

Objetivo: revisar la literatura médica relacionada con la ruptura prematura de membranas y recomendar el manejo basado en evidencia científica.

Material y métodos: se efectuó una revisión de la literatura en The Cochrane Library y PubMed para la búsqueda de guías de práctica clínica, estudios controlados con asignación al azar, revisiones sistemáticas y meta-análisis, del periodo de 1983 a 2007.

Resultados: las pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM), entre la viabilidad fetal y antes de las 32 semanas, deben manejarse de forma expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales. Se deben manejar con un curso único de esteroides y antibióticos por 7 días.

Conclusiones: esta Guía de Práctica Clínica permite plasmar consenso en el manejo de la ruptura prematura de membranas y efectuar recomendaciones para disminuir la variabilidad de la atención y mejorar la calidad de la práctica clínica.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. El diagnóstico se debe efectuar mediante la historia clínica y observación de salida de líquido amniótico por el canal cervical con especuloscopia.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

2. La cristalografía y nitrazina son pruebas útiles para confirmar el diagnóstico *(Nivel de evidencia III)*. Se deben evitar tactos vaginales cuando se sospecha ruptura prematura de membranas.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)

3. Las pacientes en manejo conservador con ruptura prematura de membranas remota del término, con adecuado tratamiento, el 50 a 60% nacerá en la primera semana después de la ruptura de membranas. El 70 a 75% tendrá su parto en dos semanas, y el 80 a 85% en los 28 días siguientes a la ruptura prematura de membranas.^{2,8}

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. Las pacientes con ruptura prematura de membranas entre la viabilidad fetal y antes de las 32 semanas, deben manejarse en forma expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

5. Se debe efectuar ultrasonido. Se deben obtener cultivos cervicales para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Así como cultivos para estreptococo del grupo B, si no han sido tomados en las últimas 6 semanas. Se debe determinar la necesidad de dar tratamiento profiláctico intraparto para estreptococo grupo B.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

6. Se debe documentar el bienestar fetal y realizar la vigilancia materno-fetal diaria.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, compromiso fetal, muerte fetal, DPP-NI >34 semanas de gestación requieren nacimiento inmediato.¹⁻⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

8. La paciente deberá permanecer hospitalizada en reposo y no se realizarán tactos vaginales a menos que esté en trabajo de parto.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

9. Se iniciará antibioticoterapia y un curso único de esteroides. Se debe efectuar vigilancia materna y fetal diaria.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

10. En pacientes entre 32 y 33 semanas de gestación con ruptura prematura de membranas, se debe indicar la interrupción del embarazo si se documenta madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

11. Se recomienda la interrupción del embarazo cuando la ruptura prematura de membranas ocurre después de las 34 semanas de gestación.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

12. No se ha demostrado aumento de la prolongación del embarazo o disminución de la morbilidad neonatal con el uso de los tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

13. En la actualidad, no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales, ya que existe evidencia en animales de que se asocian con menor peso cerebral y hepático, alteraciones en la conducta sexual y concentraciones de neurotransmisores. En humanos se ha reportado mayor incidencia de RCIU y muerte neonatal en fetos <28 semanas de gestación sin demostrarse ningún beneficio neonatal, en comparación con un curso único.^{1,83}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

14. En embarazos menores a 32 semanas de gestación debe administrarse un curso único de esteroides antenatales para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione con incremento del riesgo de infección materna.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

15. La eficacia de los esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser benéfico, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

16. Un curso de 48 horas de antibióticos intravenosos con ampicilina y eritromicina, seguido de cinco días con amoxicilina y eritromicina está recomendado durante el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino (ruptura prematura de membranas) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada con prematuridad.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

17. Debe otorgarse el tratamiento intraparto profiláctico con penicilina para prevenir la transmisión vertical del estreptococo del grupo B en pacientes con ruptura prematura de membranas y feto viable.^{3,46,50}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

18. Se recomienda que el manejo conservador de la paciente con ruptura prematura de membranas remota al término se efectúe en medio hospitalario, ya que no existen suficientes estudios que demuestren la seguridad de este manejo en el domicilio de la paciente.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

19. En embarazos mayores de 34 semanas se recomienda la interrupción de la gestación.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

20. En embarazos viables menores a 34 semanas se valorará el manejo conservador posterior al retiro del cerclaje cervical, ya que conservar el mismo podría incrementar la morbilidad infecciosa.

(Nivel de evidencia II-1, Grado de recomendación B)

21. Se recomienda valorar el riesgo potencial de transmisión del virus herpes simple contra los riesgos potenciales por prematuridad en los casos de ruptura prematura de membranas, considerar el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa y otorgar un manejo expectante, principalmente en las infecciones recurrentes, con el fin de incrementar la latencia y disminuir la morbilidad neonatal por prematuridad.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

22. El parto por cesárea debe recomendarse a todas las mujeres con una carga viral de VIH mayor de 1,000 copias.⁶⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

23. Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.⁶⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

24. La infusión con AZT debe aplicarse al inicio del trabajo de parto o ruptura de las membranas por lo menos tres horas antes de la operación cesárea.^{65,72}

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

25. El manejo expectante en embarazos previables no está justificado, por lo que se recomienda la interrupción de la gestación, ya que el resultado neonatal es malo con riesgo materno elevado.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

26. Existe insuficiente información clínica como para recomendar la amnioinfusión y selladores de fibrina.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D)

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas es la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene antes del inicio del trabajo de parto, y ocurre en 10% de las gestaciones.¹

La ruptura prematura de membranas pretérmino es la que sucede antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en previable, remota del término y cerca del término.²

El pronóstico perinatal y el manejo están relacionados con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas.^{1,2}

La ruptura prematura de membranas previable es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo con cada institución y experiencia de su unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En algunos países se le considera cuando es menor de 23 semanas de gestación.² La ruptura prematura de membranas pretérmino que ocurre antes de las 26 semanas complica del 0.6-0.7% de los embarazos. El pronóstico neonatal es muy malo, ya que el nacimiento inmediato es letal.^{2,3}

La ruptura prematura de membranas remota del término es la de mayor viabilidad fetal hasta las 32 semanas de gestación. Este grupo es el que más se beneficia del manejo conservador, ya que en el nacimiento inmediato en recién nacidos con peso menor a 1,500 gramos se asocia con elevadas complicaciones relacionadas con la prematuridad, por lo que se debe procurar prolongar el embarazo con el objetivo de reducir la morbilidad perinatal secundaria a prematuridad, vigilando estrechamente la presen-

La ruptura prematura de membranas pretérmino sucede antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en previable, remota del término y cerca del término.

cia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), trabajo de parto y afectación fetal debida a compresión del cordón umbilical.¹⁻⁵

La ruptura prematura de membranas cerca del término es la que sobreviene de las 32 a 36 semanas de gestación. El principal riesgo para el neonato, en este caso, consiste en que es más la infección que las complicaciones de la prematuridad. El nacimiento expedito de un producto no infectado y sin asfixia se asocia con mejor pronóstico, con elevada posibilidad de supervivencia y bajo riesgo de morbilidad complicada. En general, la supervivencia neonatal es alta y las secuelas son poco comunes después de las 32 semanas de gestación. No es recomendable el manejo conservador en embarazos mayores de 34 semanas de gestación.¹⁻⁵

La ruptura prematura de membranas pretérmino suele suceder en 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino. Es una causa importante de morbilidad materna y se le ha relacionado hasta con 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y gravedad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo con la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (4-12%), y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.^{1,24}

Los riesgos más importantes para el feto con ruptura prematura de membranas pretérmino son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria es la complicación más seria en todas las edades gestacionales antes del término. La enterocolitis necrozante (ENC), hemorragia intraventricular (HIV) y sepsis son poco comunes en la ruptura prematura de membranas pretérmino cerca del término.^{2,6} La sepsis perinatal es dos veces más común en la ruptura prematura de membranas pretérmino, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.^{2,7}

La ruptura prematura de membranas pretérmino y la inflamación intrauterina se han asociado con daño neurológico fetal y con posibilidad de daño a la sustancia blanca cerebral. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección intrauterina. Se considera que existe una relación entre la infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, porque estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias en el

La frecuencia y gravedad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo con la edad gestacional.

líquido amniótico incluyendo la interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales.^{2,3,4,8} Asimismo, se ha reportado que el síndrome de respuesta fetal inflamatoria representa un estado de respuesta fetal aguda similar al que ocurre en el estado de choque séptico del adulto. La interleucina 6, >11 pg/mL en sangre fetal tomada por cordocentesis, es el elemento principal para el diagnóstico de dicho síndrome.^{9,10}

El riesgo de infección se eleva con disminución de la edad gestacional al momento de la ruptura prematura de membranas y con la duración de la latencia. La corioamnionitis se presenta de 13 a 60% en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino remota del término, y la endometritis posparto complica de 2 al 13% de estos embarazos. El riesgo de sepsis materna es de 0.8% y de muerte de 0.14%. El riesgo de muerte fetal es de 1-2% en la ruptura prematura de membranas pretérmino remota del término y está relacionada con infección y afectación del cordón umbilical.²⁻⁴ En embarazos de término, la apoptosis, la activación de enzimas catabólicas como las colagenasas y fuerzas mecánicas resultan en ruptura de membranas. La ruptura prematura de membranas pretérmino probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada con procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.^{4,11}

La causa de la ruptura prematura de membranas pretérmino no se conoce con claridad; sin embargo, la infección coriodecidual o inflamación parecen tener un papel importante. La infección por estreptococos del grupo B y la vaginosis bacteriana se han asociado con ruptura prematura de membranas pretérmino. Además del efecto proteolítico de las bacterias, existe un efecto inflamatorio pronunciado en respuesta a la infección. La infección se ha demostrado por cultivos positivos de líquido amniótico y corioamnionitis histológica. La infección intrauterina resulta de la colonización ascendente de la vía genital, que activa los neutrófilos y macrófagos con producción de citocinas, que promueve la producción de proteasas, prostaglandinas, metaloproteasas, apoptosis y debilitamiento de las membranas.^{4,8}

Existen estudios que demuestran que las bacterias tienen la capacidad de cruzar las membranas corioamnióticas intactas. Existe evidencia que sugiere que la infección puede ser la causa, más que la consecuencia, de la ruptura de membranas.^{5,12,13} Se ha descrito que la interleucina 6 y el factor estimulador de colonias de granulocitos en suero materno pueden ser marcadores útiles de infección en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.¹⁴

La ruptura prematura de membranas pretérmino probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada con procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.

La ruptura prematura de membranas es de origen multifactorial, porque puede tener en una misma paciente uno o más procesos fisiopatológicos.²

Entre los factores de riesgo para ruptura prematura de membranas están las infecciones de transmisión sexual, infecciones urinarias, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, parto pretérmino previo, distensión uterina por polihidramnios o embarazo múltiple, nivel de evidencia socioeconómico bajo, conización cervical, cerclaje cervical, amniocentesis, deficiencias nutricionales de cobre y ácido ascórbico, y sangrando vaginal del segundo o tercer trimestre del embarazo. El riesgo de recurrencia de la ruptura prematura de membranas pretérmino es de 16 a 32%.^{3,4} El riesgo de ruptura prematura de membranas en pacientes a las que se les realiza amniocentesis en el segundo trimestre es de 1.2% y el riesgo atribuible de pérdida del embarazo es de 0.6%.³

Cualquiera de estos factores puede estar asociado con ruptura prematura de membranas pretérmino; sin embargo, en muchos de los casos puede ocurrir sin ningún factor de riesgo identificable. En muchas ocasiones la causa fundamental de la ruptura prematura de membranas se desconoce.²

A pesar de la gran cantidad de información en la literatura médica, existe una gran controversia y divergencia de opiniones en el manejo de estas pacientes, por lo que esta revisión pretende ser una guía y contestar las preguntas más importantes concernientes al manejo de la ruptura prematura de membranas pretérmino de acuerdo con la evidencia científica actual en la literatura.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

- Tener un acceso fácil, actualizado y con evidencias científicas de lo que implica el diagnóstico y manejo de la paciente con ruptura prematura de membranas pretérmino.
- Ayudar a los médicos que tienen que tomar las decisiones apropiadas acerca del cuidado obstétrico de la ruptura prematura de membranas pretérmino, insistiendo en la importancia del diagnóstico temprano y oportuno.
- Orientar en las medidas y tratamiento más adecuados y oportunos, para disminuir las complicaciones inmediatas y las secuelas a largo plazo.

El riesgo de recurrencia de la ruptura prematura de membranas pretérmino es de 16 a 32%. El riesgo de ruptura prematura de membranas en pacientes a las que se les realiza amniocentesis en el segundo trimestre es de 1.2% y el riesgo atribuible de pérdida del embarazo es de 0.6%.

ALCANCE DE LA GUÍA

Esta guía es aplicable a mujeres en edad reproductiva o embarazadas, con o sin factores de riesgo para ruptura prematura de membranas pretérmino y podrá ser consultada por el personal médico (médicos generales, familiares, médicos que atienden servicios de urgencias, gineco-obstetras, perinatólogos, pediatras y neonatólogos) que pueden tener contacto con embarazadas de bajo y alto riesgo, que requieran apoyo en la toma de decisiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integró un grupo de expertos que definieron los términos para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica del Colegio. Los tópicos a tratar fueron definidos por su importancia y repercusión dentro de la especialidad. Se seleccionó la modalidad de temas para poder generalizar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana. Se presenta en el orden de tema de interés, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes fueron capacitados en la estrategia para la búsqueda electrónica de bases de datos, así como las jerarquías en la evaluación de la evidencia científica y principios de la elaboración de las Guías de Práctica Clínica para, de esta forma, unificar criterios. Cada grupo de expertos definió su estrategia para la búsqueda de la información.

Se inició la búsqueda de la información por vía electrónica, teniendo como palabra clave: parto pretérmino, tal como es referida en los MeSH de PubMed: *obstetric labor, premature, premature birth*.

Se identificaron, inicialmente, las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica, metanálisis o revisiones sistemáticas) en los sitios electrónicos de SUMSearch, TripDatabase, PubMed, National Guideline Clearinghouse, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Revisiones Sistemáticas (UpToDate). En su caso, para actualizar información o para analizar los datos originales, se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos cinco años previos. Para las GPC se aplicó el criterio inicial que cumplieran con tres

requisitos: *a)* recientes o actualizadas (cinco años), *b)* que señalaran los grados de recomendación y nivel de evidencia y, *c)* fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas), pero que además, aportaran resultados válidos y, una vez elaboradas, hubieran sido sometidas a revisiones externas.

Una vez que la información cumplía con los requisitos para ser valorada por los autores se hizo un análisis de la información, y por consenso entre los mismos se decidió cuál era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta Guía de Práctica Clínica. La estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo 1.

Criterios de inclusión

Para la selección de una guía de práctica clínica o revisiones sistemáticas se utilizaron tres requisitos: *a)* es reciente (menos de cinco años de publicación), *b)* señala los grados de recomendación y niveles de evidencia y, *c)* fuentes de información identificadas y relacionadas. En forma complementaria también se buscaron artículos originales obtenidos de sus fuentes primarias.

Criterios de exclusión

Algunos estudios fueron rechazados por no tratar el tema en forma específica, o bien, trataban sólo algún tópico relacionado con el tema. Se rechazaron también estudios que no estaban en el idioma inglés y español, o artículos que no eran accesibles por distintas razones.

Criterios de eliminación

Los artículos que una vez seleccionados, al hacer un análisis de su contenido, no tenían soporte estadístico, no concluían nada respecto al tema, ni servían para orientar el manejo de la ruptura prematura pretérmino.

Modalidad de interpretación y síntesis de la evidencia

Se estableció la aceptación de recomendaciones por el principio de consenso entre los autores directos de la guía de práctica clínica. Cuando ocurrió alguna discrepancia, se recurrió al análisis de los datos originales para la toma de decisiones. En caso de no haber coincidencia, se agregó el comentario de los autores expertos.

Las escalas del nivel de evidencia y grado de recomendación se basan en los criterios de la U.S. Preventive Services Task Force:

- I Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado con asignación al azar.
- II-1 Evidencia obtenida de estudio controlado sin asignación al azar.
- II-2 Evidencia obtenida de estudios de cohorte o estudios de casos y controles analíticos, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación.
- II-3 Evidencia obtenida de múltiples series, con o sin intervención.
- III Opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos, reportes o comités de expertos.

Basados en el nivel de evidencia más alto encontrado en la bibliografía, las recomendaciones están determinadas de acuerdo con las siguientes categorías:

- *Nivel de evidencia A:* Recomendaciones basadas en evidencia científica consistente.
- *Nivel de evidencia B:* Recomendaciones basadas en evidencia científica inconsistente o limitada.
- *Nivel de evidencia C:* Recomendaciones basadas en consensos u opiniones de expertos.

RESULTADOS

Preguntas estructuradas, síntesis de la evidencia y recomendaciones *¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas más efectivas en la ruptura prematura de membranas?*

Ante la salida de líquido transvaginal debe sospecharse ruptura prematura de membranas. En la mayoría de los casos se puede diagnosticar con base en la historia clínica y la exploración física. Se debe aplicar el espejo vaginal sin lubricante para inspeccionar el cuello uterino y observar el paso de líquido amniótico por el canal cervical; así como determinar la cervicitis, dilatación cervical, prolapso del cordón umbilical, toma de cultivos, realizar otras pruebas como cristalografía y nitrazina y toma de líquido amniótico para pruebas de madurez pulmonar fetal.¹⁻⁵

Se debe evitar el tacto vaginal porque proporciona información mínima adicional a la especuloscopia e incrementa el riesgo de infección ascendente intrauterina, acortando el periodo de latencia y elevando el riesgo de corioamniotitis e infección neonatal.^{1,3,5} Se ha descrito que el tacto

Ante la salida de líquido transvaginal se debe sospechar ruptura prematura de membranas.

vaginal eleva el riesgo de infección neonatal hasta tres veces si el parto no ocurre en las siguientes 24 horas y la disminuye el periodo de latencia hasta nueve días.^{1,15,16}

La cristalografía tiene una sensibilidad de 96%. Los falsos negativos (5-10%) pueden ocurrir por contaminación de sangre, moco cervical, semen o huellas digitales en la laminilla.^{3,5,9}

La prueba de nitrazina consiste en evaluar el pH de las paredes vaginales o fondo de saco posterior. El pH vaginal es 4.5-6.0 mientras el del líquido amniótico está entre 7.1-7.3. La sensibilidad de esta prueba es de 93%, aunque contaminantes de la vagina, como: sangre, líquido seminal, vaginosis bacteriana, tricomoniasis y antisépticos alcalinos pueden producir resultados falsos positivos de la nitrazina (1-17%). Puede haber resultados falsos negativos (10%) con salida prolongada de líquido amniótico, que dan lugar a una cantidad residual mínima en la vagina.^{3,9}

Si no existe líquido en el fórnix posterior vaginal, la paciente puede ser reexaminada algunas horas después de reposo en posición supina para permitir la acumulación de líquido en el fondo de saco posterior vaginal.⁹ El ultrasonido es un auxiliar en el estudio de estas pacientes y puede ayudar a confirmar el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, recordando que el oligohidramnios puede deberse a otras causas, como anomalías fetales de las vías urinarias o restricción significativa del crecimiento intrauterino. La observación de líquido amniótico normal no descarta el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.^{5,9}

Se han descrito otras pruebas para la ruptura prematura de membranas como la fibronectina fetal y la alfa microglobulina-1 placentaria en secreción cervicovaginal, con una sensibilidad de 94 y 98.9%, especificidad de 97 y 100%, respectivamente.^{5,17,82}

Recomendaciones

1. El diagnóstico debe efectuarse mediante la historia clínica y observación de la salida de líquido amniótico por el canal cervical con especuloscopia.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

2. La cristalografía y nitrazina son pruebas útiles para confirmar el diagnóstico. *(Nivel de evidencia III)*. Cuando se sospecha ruptura prematura de membranas pretérmino deben evitarse los tactos vaginales.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)

¿Cuál es la utilidad de las intervenciones expectantes en la ruptura prematura de membranas?

La latencia después de la ruptura prematura de membranas es generalmente corta e inversamente proporcional a la edad gestacional en que se rompen las membranas. Entre más temprana sea la edad del embarazo en que se rompen las membranas, mayor es el periodo de latencia.⁴

Las pacientes con infección intrauterina tienen su parto antes que las no infectadas, y los recién nacidos con sepsis tienen una mortalidad perinatal cuatro veces mayor en relación con los que no tienen sepsis.⁵

De todas las pacientes con ruptura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación con ausencia de tratamiento, 93% tendrá su parto en la primera semana.⁴

Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, afectación fetal, muerte fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera requieren nacimiento inmediato.¹⁻⁵ Cuando existe dilatación cervical importante entre las 23 y 34 semanas de gestación y el feto no está en presentación cefálica, existe riesgo elevado de prolapso del cordón umbilical, Apgar bajo y pH más bajo del cordón umbilical, comparados con los fetos en presentación cefálica.¹⁸

La edad gestacional es un aspecto importante para determinar el manejo. Si la madre y el feto están estables clínicamente después de la evaluación inicial y el embarazo se encuentra entre la viabilidad fetal y 32 semanas de gestación, existe una ventaja potencial de proporcionar un manejo conservador para prolongar el embarazo. El feto inmaduro se puede beneficiar reduciendo la morbilidad dependiente de la edad gestacional. Incrementos de una semana en la edad gestacional se asocian con mejoría en la supervivencia de fetos con ruptura prematura de membranas remota del término. Aun la prolongación de pocos días de la latencia puede beneficiar al feto si se administran esteroides para inducir madurez pulmonar fetal.²⁻⁴ Después de las 32 semanas, y si hay madurez pulmonar, no existen ventajas con el manejo conservador para estos fetos y se recomienda el nacimiento expedito.^{3,19}

Recomendaciones

3. El 50-60% de los hijos de las pacientes en manejo conservador, con ruptura prematura de membranas remota del término, con adecuado tratamiento, nacerán en la primera semana después de la ruptura de membranas. El 70-75% tendrá su parto en dos semanas y 80-85% en los 28 días siguientes a la ruptura.^{2,8}

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. Si no existen contraindicaciones maternas o fetales, las pacientes con ruptura prematura de membranas y viabilidad fetal y antes de las 32 semanas deben tratarse en forma expectante.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuál es la utilidad del manejo inicial de la paciente con ruptura prematura de membranas pretérmino?

La toma de cultivos vaginales semanales no ha demostrado, concluyentemente, utilidad en el manejo de estas pacientes. Los cultivos positivos del aparato genital predicen 53% de los cultivos positivos del líquido amniótico con una tasa de falso positivo de 25%.^{5,20} Debe efectuarse un ultrasonido para determinar la edad gestacional, presentación fetal, cantidad de líquido amniótico y realizar pruebas de bienestar fetal.¹²

Las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino requieren vigilancia fetal estrecha por riesgo continuo de afectación fetal debido a presión del cordón umbilical, infección intraamniótica y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Sin embargo, no existe consenso en el tipo y la frecuencia de la vigilancia fetal, aunque se sugiere que debe ser diaria.^{1,2,4}

La sensibilidad de la prueba sin estrés (PSS) es buena para detectar la compresión del cordón umbilical, pero baja para predecir sepsis fetal.^{1,9} En el reporte de 133 pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino se observó que la prueba sin estrés no reactiva se asoció sólo con 50% de los casos con amnioitis y sepsis neonatal.²¹ En pacientes que progresan de una PSS reactiva hacia una no reactiva, 90% tenía una complicación infecciosa. Sólo 5% de los pacientes con PSS reactiva persistente tuvieron infección clínica.²² Sin embargo, una prueba sin estrés reactiva no descarta una infección intraamniótica subclínica.¹ La taquicardia fetal (> 160 latidos por minuto) predice de 20 a 40% de los casos de infección intrauterina con una tasa de falsos positivos de 3%, y puede representar un signo tardío de infección.⁵

El perfil biofísico fetal tiene la ventaja de documentar el bienestar fetal y predecir la infección intraamniótica subclínica.¹ Un puntaje de perfil biofísico fetal de 6 puntos o menos, dentro de las 24 horas del nacimiento, se ha asociado con cultivos positivos de líquido amniótico e infección perinatal.^{3,23} Los movimientos respiratorios fetales son los que tienen mayor sensibilidad para predecir infección, ya que la mayoría de los autores no reporta casos de sepsis fetal en presencia de los mismos.^{9,24,25}

Existe una relación inversa entre el grado de oligohidramnios y cultivos positivos en el líquido amniótico.⁹ Asimismo, se asocia con periodos de latencia más cortos y aumento de la morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria, pero no con aumento de la infección neonatal o materna.^{3,26}

No existe un consenso entre expertos en cuanto a la frecuencia óptima y la modalidad de la vigilancia fetal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.³ Sin embargo, algunos autores recomiendan efectuar la vigilancia fetal diaria^{1,4,24}

Recomendaciones

5. Se debe: efectuar ultrasonido, obtener cultivos cervicales para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, cultivos anovaginales para estreptococo del grupo B si no han sido tomados en las últimas seis semanas. Se debe determinar la necesidad de dar tratamiento profiláctico intraparto para estreptococo del grupo B.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

6. Se debe documentar el bienestar fetal y vigilar diariamente a la madre y al feto.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuándo está indicada la interrupción del embarazo en fetos con ruptura prematura de membranas pretérmino?

La decisión de interrumpir el embarazo está basada en la edad gestacional y estado fetal.² Los embarazos con ruptura prematura de membranas pretérmino entre 24 y 32 semanas de gestación deberán procurar ingresar a un manejo conservador, si no existen contraindicaciones maternas o fetales.¹⁻⁵ Deben ser referidos, idealmente, a un centro de referencia que cuente con servicios de perinatología, quirófanos y unidad de cuidados intensivos neonatales las 24 horas del día.^{4,24} La profilaxis con antibióticos para prolongar la latencia y un curso único de esteroides pueden ayudar a reducir el riesgo de infección y disminuir la morbimortalidad perinatal relacionada con prematuridad.²⁻⁵

A las 32-33 semanas, el riesgo de complicaciones severas de prematuridad es bajo si existe madurez pulmonar fetal documentada mediante toma de líquido amniótico, ya sea por vía vaginal o abdominal por amniocentesis. Si existe madurez pulmonar se deberá realizar la interrupción expedita del embarazo; si no se documenta madurez pulmonar fetal, el manejo conservador puede ser benéfico y deben administrarse corticoesteroides.²⁻⁴

Después de las 34 semanas no está indicado el manejo conservador, porque existe riesgo incrementado de corioamnioitis. Ya no están indicados los esteroides para madurez pulmonar fetal, por lo que se recomienda interrumpir el embarazo.³⁻⁵

Recomendación

7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, afectación fetal, muerte fetal, OPPNI, >34 semanas de gestación, requieren nacimiento inmediato.¹⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cuál es la utilidad del manejo conservador de la ruptura prematura de membranas remota del término?

Está recomendado en embarazos con viabilidad fetal y hasta las 34 semanas de gestación.^{1,4,5} El manejo debe ser hospitalario, selectivo, y no existir contraindicaciones para trabajo de parto, o tener corioamnionitis, sufrimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, malformaciones fetales incompatibles con la vida, óbito fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Asimismo, la paciente debe conocer los riesgos maternos y fetales del manejo conservador, y dar su consentimiento informado.^{1,2,4,5,19,24}

La paciente deberá permanecer en reposo para permitir la reacumulación de líquido amniótico en la cavidad intrauterina y no se realizarán tactos vaginales, a menos que esté en trabajo de parto. Debe iniciarse el tratamiento con antibióticos y un curso único de esteroides.^{1-3,5}

La paciente debe vigilarse periódicamente en busca de infección, compresión del cordón umbilical, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, documentarse bienestar fetal y trabajo de parto.² No existe consenso en la bibliografía de cuál es la frecuencia óptima de esta vigilancia.^{1,3} Se recomienda la evaluación ultrasonográfica periódica del líquido amniótico. La monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y la vigilancia de la contractilidad uterina deben realizarse al menos diariamente, por el riesgo elevado de afectación fetal e infección intraamniótica.^{1,2,24} Se recomienda perfil biofísico fetal diario.²⁵ Un puntaje de PBF igual o menor a 6 puntos se asocia con infección intraamniótica en las 24 horas previas a la interrupción del embarazo, sobre todo asociado con ausencia de movimientos respiratorios fetales.^{3,23,24} La sensibilidad y falsos positivos del perfil biofísico fetal anormal para predecir corioamnionitis varía de 25-80% y 2-9%, respectivamente.⁵

Se ha descrito que un resultado de perfil biofísico fetal anormal y un incremento anormal de los índices sistólicos y diastólicos de la arteria umbilical pueden asociarse con infección intrauterina.²⁷

No existen estudios controlados con asignación al azar que indiquen que el uso frecuente del perfil biofísico fetal a la flujometría Doppler de la arteria umbilical mejoren el resultado perinatal en estas pacientes.⁵

La amniocentesis tiene el inconveniente de ser un método invasor; el resultado del cultivo puede tomar varios días y la tasa de éxito para obtener líquido amniótico varía de 49 a 98%.²⁸ La infección intrauterina se define mediante cultivos positivos en el líquido amniótico; son positivos en 30 a 36% de las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.^{5,28} Los cultivos positivos incrementan el riesgo de parto pretérmino, sepsis y morbilidad neonatal aguda.^{1,2,4}

Existen pruebas rápidas y sensibles en líquido amniótico para el diagnóstico de infección intraamniótica subclínica, como la combinación de interleucina 6 (> 7.9 ng/mL), cuenta de leucocitos (>30 células/UL), tinción de Gram y glucosa < 10 mg/dL) con sensibilidad de 92.9% y especificidad de 47%.²⁹

Existen reportes que asocian la infección intraamniótica subclínica y el resultado neonatal adverso. La utilidad de la amniocentesis en la mejoría del resultado perinatal aún no se ha determinado, por lo que no se recomienda la amniocentesis rutinaria en el manejo de las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.⁵

La sensibilidad y falsos positivos de la leucocitosis en la detección de la corioamniotitis clínica varían de 29-47% y 5-18%, respectivamente.⁵

El oligohidramnios (bolsa mayor <2 cm) se ha asociado con periodos de latencia cortos y amnioitis. Sin embargo, el volumen de líquido amniótico no predice adecuadamente la evolución del embarazo y no debe utilizarse como parámetro único para la toma de decisiones.⁴

Recomendaciones

8. La paciente debe permanecer hospitalizada, en reposo, y no se realizarán tactos vaginales a menos que esté en trabajo de parto.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

9. Iniciar tratamiento con antibióticos y un curso único de esteroides; además, vigilar a la madre y al feto todos los días.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuáles son los aspectos más importantes de la atención de la paciente con ruptura prematura de membranas cerca del término?

Si bien el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas entre las 34 y 37 semanas incrementa el riesgo de corioamniotitis (16 *vs* 2%), presenta un pH del cordón umbilical más bajo (7.35 *vs* 7.25) e incrementa la estancia materna hospitalaria (5.2 *vs* 2.6 días).³⁰ Esta atención no se ha asociado con disminución de la morbilidad neonatal. Se recomienda el nacimiento expedito del producto.¹⁻⁵ Es recomendable transferir a estas

pacientes antes del nacimiento a unidades médicas con capacidad de atención para estos neonatos. En este grupo no están indicados los esteroides para madurez pulmonar fetal.⁴

Cuando la ruptura prematura de membranas ocurre entre las 32 y 33 semanas se recomienda efectuar pruebas de madurez pulmonar cuando sea posible. Éstas pueden obtenerse mediante la colección vaginal del fondo del saco posterior o por amniocentesis.^{2,3} El fosfatidil glicerol o la relación lecitina-esfingomielina son pruebas útiles. Si se encuentra sangre o meconio debe de valorarse la interrupción del embarazo.² Si las pruebas de madurez pulmonar son positivas, se recomienda la interrupción del embarazo.³ Si las pruebas son negativas o no se puede obtener líquido amniótico, debe iniciarse manejo conservador con antibióticos y esteroides. Si no está planeado inducir la madurez pulmonar y utilizar antibióticos para prolongar el embarazo es preferible interrumpirlo antes de que ocurran complicaciones.⁴

El problema con las pruebas de madurez pulmonar es su pobre validación metodológica.

Recomendaciones

10. En pacientes entre 32 y 33 semanas de gestación con ruptura prematura de membranas debe indicarse la interrupción del embarazo, si se documenta madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

11. Interrumpir el embarazo cuando la ruptura prematura de membranas ocurre después de las 34 semanas de gestación.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

¿En pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino se deben administrar tocolíticos?

Los datos actuales no confirman que la administración de tocolíticos después de la ruptura prematura de membranas pretérmino reduzca la morbilidad neonatal. Asimismo, debido a que la infección intrauterina, liberación de prostaglandinas y citocinas se asocian con el parto, y estos fármacos pueden retrasarlo, no está recomendado por algunos expertos tratar a estas pacientes con uteroinhibidores.⁴

La tocolisis profiláctica en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino no se ha asociado con prolongación del embarazo, por lo que no se recomienda su uso en pacientes sin actividad uterina.⁵ Se ha reportado que la tocolisis, después de la ruptura prematura de membranas pretérmino, no aumenta la latencia entre la ruptura de membranas y el parto y no se relaciona con reducción de la morbilidad neonatal.³¹

La tocolisis terapéutica no se ha relacionado con prolongación del embarazo. El resultado de diversos estudios con asignación al azar de pacientes con actividad uterina y ruptura prematura de membranas pretérmino no sugiere un beneficio en lo referente a la prolongación del embarazo o reducción de la morbilidad perinatal, ni en el aumento del periodo de latencia o disminución de la morbilidad neonatal.^{32,33}

Dado que no existe una evidencia clara de que la uteroinhibición mejore el resultado neonatal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, no es recomendable su uso. Sin embargo, en pacientes con actividad uterina que requieran ser enviadas a otra unidad o recibir corticoides, deben considerarse los tocolíticos.⁵

Se requieren estudios prospectivos controlados para determinar si la terapia con tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino ayuda a reducir la morbilidad neonatal. Por lo tanto, la utilización de estos fármacos no debe ser una práctica generalizada.³⁴

Recomendación

12. No se ha demostrado prolongación del embarazo o disminución de la morbilidad neonatal con los tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Se deben administrar corticosteroides antenatales en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino?

En diversos estudios de metanálisis se ha reportado, consistentemente, que los corticoides antenatales en pacientes con manejo conservador de ruptura prematura de membranas pretérmino reduce sustancialmente el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (20 vs 35.4%, o bien RR 0.56; 95% IC 0.46-0.70), hemorragia intraventricular (7.5 vs 15.9%, RR 0.47; 95% IC 0.31-0.70) y enterocolitis necrozante (0.8 vs 4.6%, o bien RR 0.21, 95% IC 0.05-0.82) sin incrementar significativamente el riesgo de infección materna (9.2 vs 5.1%) o neonatal (7 vs 6.6%).^{35,36}

En dos estudios prospectivos de corticoides antenatales, junto con antibióticos, se reportó menor síndrome de dificultad respiratoria (18.4 vs 43.6%, p=.03) y no incremento de la infección perinatal (3 vs 5%, p=NS) con corticoides antenatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino entre las 24 y 34 semanas, y menor muerte perinatal para las que permanecieron embarazadas por lo menos 24 horas después del inicio del tratamiento (1.3 vs 8.3%, p= .05).^{37,38}

The National Institutes of Health Consensus Development Panel recomienda un curso único de esteroides antenatales para las pacientes con

ruptura prematura de membranas antes de las 32 semanas en ausencia de infección.^{3,39} El RCOG recomienda corticoides antenatales en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino entre las semanas 24 y 34 de gestación.⁴⁰ Se recomienda un curso único de esteroides antenatales de betametasona de 12 mg IM cada 24 horas por dos dosis o dexametasona (6 mg IM cada 12 horas durante cuatro dosis).⁴

Recomendaciones

13. En la actualidad no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales porque existe evidencia en animales que se asocia con menor peso cerebral y hepático, alteraciones en la conducta sexual y concentraciones de neurotransmisores. En humanos se ha reportado mayor incidencia de RCIU y muerte neonatal en fetos de menos de 28 semanas de gestación, sin demostrarse ningún beneficio neonatal en comparación con un curso único.^{1,83}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

14. En embarazos menores de 32 semanas de gestación debe administrarse un curso único de esteroides antenatales para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione con incremento del riesgo de infección materna.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

15. La eficacia de los esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser benéfico, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con ruptura prematura de membranas?

El objetivo del tratamiento con antibióticos en pacientes con embarazo remoto del término con manejo conservador es prevenir la infección originada por microorganismos que se transmiten por vía ascendente y que incrementan la morbilidad materna y perinatal. Está demostrado que los antibióticos ayudan a:

- a) Prolongar el tiempo de latencia del embarazo, lo cual favorece la madurez pulmonar dependiente de la edad gestacional e inducida por esteroides. Se encontró una reducción en el parto a las 48 horas y a los siete días con RR de 0.71, IC 95% (0.58-0.87) y RR 0.80, IC 95% (0.71-0.90), respectivamente.⁴¹⁻⁴³
- b) Disminuir la morbilidad infecciosa neonatal, como: sepsis, neumonía y hemorragia intraventricular. RR 0.68, IC 95% (0.53-0.87).⁴¹
- c) Disminuir la incidencia de infección materna por deciduitis, sepsis y corioamnionitis. Existe una reducción estadísticamente significativa en corioamnionitis con RR: 0.57 e intervalo de confianza de 95% (0.37-0.86).⁴¹

d) Reducción neonatal de complicaciones asociadas con prematuridad, disminución del uso de terapia intensiva y requerimientos de oxígeno (RR 0.88, IC 95% 0.81-0.96). La aplicación de surfactante disminuyó significativamente con RR 0.83, IC 95% (0.72-0.96). Aplicación de síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso, y las anormalidades cerebrales severas tienden a disminuir con la terapia antibiótica.⁴¹⁻⁴⁵

Se han descrito un gran número de esquemas de antibióticos para prolongar el periodo de latencia, su uso rutinario se recomienda con base en los estudios disponibles.

En los más grandes estudios multicéntricos, controlados, con asignación al azar para el uso de antibióticos, se ha demostrado beneficio con la combinación de ampicilina-eritromicina intravenosa las primeras 48 horas, seguidas de amoxicilina y eritromicina por vía oral durante cinco días en comparación con placebo. Se encontró prolongación del embarazo hasta por tres semanas y disminución de la morbilidad neonatal ocasionada por SDR, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante severa y enfermedad pulmonar crónica, además de reducir el riesgo de corioamnionitis.^{3,26,41,46}

También se han utilizado otros antibióticos, como la mezlocilina, clindamicina, claritromicina, azitromicina y sulbactam, con éxito.^{43,47-49} En un estudio multicéntrico realizado en Alemania se demostró incremento de la latencia y disminución de la morbilidad materna y perinatal con 2 g de mezlocilina al día, con buena tolerancia, que es una alternativa en pacientes que no toleran adecuadamente la eritromicina.⁴³

La amoxicilina con ácido clavulánico se ha asociado con aumento significativo en la incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal comparada con placebo, con un RR: 4.60, IC 95% (1.98-10.72), (1.9 *vs* 0.5%, *p*=.001).^{41,44,45,47}

Es importante resaltar que la administración de antibióticos para prolongar el periodo de latencia es independiente de los utilizados en la prevención de infección de estreptococo del grupo B en pacientes con ruptura prematura de membranas a término y pretérmino.^{4,50}

La profilaxis para estreptococos B recomendada es: penicilina 5,000,000 UI en bolo, posteriormente 2,500,000 UI cada 4 horas, o ampicilina 2 g seguida de 1 g intravenoso cada cuatro horas durante el trabajo de parto o antes de la cesárea. En pacientes alérgicas a la penicilina se recomienda eritromicina 500 mg IV cada seis horas o clindamicina 900 mg cada ocho horas IV.^{2,3,4,50}

En consideración de los posibles riesgos potenciales de la terapia antimicrobiana prolongada por alteración de la flora bacteriana e incremento de los costos, se han practicado algunos estudios para valorar terapias antimicrobianas más cortas, con ampicilina-sulbactam por 3 *vs* 7 días en pacientes con ruptura prematura de membranas, sin que se haya encontrado alguna diferencia significativa en cuanto al periodo de latencia.^{3,48,49} Aún no se ha podido demostrar que los tratamientos cortos sean eficaces en la reducción de la morbilidad neonatal, ni existen evidencias de que los antibióticos de amplio espectro produzcan efectos adversos. Por el momento, no hay estudios que demuestren en forma contundente cuál es el tiempo ideal de tratamiento.

Recomendaciones

16. Durante el tratamiento conservador de la ruptura prematura de membranas se recomienda un curso de 48 horas de antibióticos intravenosos con ampicilina y eritromicina, seguido de cinco días con amoxicilina y eritromicina (ruptura prematura de membranas pretérmino) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada con prematuridad.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

17. El tratamiento profiláctico con penicilina previene la transmisión vertical del estreptococo del grupo B en pacientes portadoras con ruptura prematura de membranas y feto viable.^{3,46,50}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Es recomendable la atención de la paciente con ruptura prematura de membranas en casa o en el hospital?

La atención, el reposo y la vigilancia de la paciente con ruptura prematura de membranas con feto viable debe darse en un hospital, por los riesgos potenciales que la madre y su hijo pueden correr mientras se prolonga la latencia. Entre las principales complicaciones que deben detectarse tempranamente se encuentran: infección intrauterina, compresión y prolapso del cordón umbilical, sobre todo considerando que éstas pueden presentarse en cualquier momento y de forma abrupta.^{2,4}

Sólo se encontró un estudio que valora el manejo de la paciente con ruptura prematura de membranas con feto viable en su domicilio. Este estudio incluyó a 349 mujeres de las cuales 67 se enviaron a su domicilio con citas de revisión. Únicamente 18% de las pacientes cumplieron los criterios de selección para manejo en su casa.⁵¹ En este estudio las pacientes seleccionadas debían tener como requisito un lapso de 72 horas con las siguientes condiciones: cultivos cervicovaginales negativos, no

mostrar evidencia de afectación fetal ni infección intramniótica y no tener actividad uterina. Aunque los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la prolongación de la latencia, incidencia de procesos infecciosos, desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, o incremento en la terminación del embarazo por cesárea, es necesario considerar que se pudieran incrementar los riesgos por morbilidad neonatal con incremento en los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Al inicio, los costos son bajos al mantener a la paciente en su domicilio, pero posteriormente se podrían incrementar por la estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la morbilidad perinatal.^{3,51} Sin duda hacen falta más estudios para poder verificar la eficacia de la atención en casa.

Recomendación

18. Efectuar el manejo conservador de la paciente con ruptura prematura de membranas remota del término en un medio hospitalario porque no existen suficientes estudios que demuestren la inocuidad de este manejo en el domicilio de la paciente.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cómo deben atenderse las pacientes con ruptura prematura de membranas con cerclaje cervical?

Cuando ocurre la ruptura prematura de membranas en mujeres embarazadas con cerclaje y más de 34 semanas, la conducta es el retiro del cerclaje y valorar la vía de interrupción del embarazo. Sin embargo, cuando sucede en pacientes con embarazos viables menores de 34 semanas, la conducta es controversial debido a que no existen suficientes estudios y la mayoría son retrospectivos.

Existen expertos que recomiendan retirar el cerclaje posterior a las 24 a 48 horas mientras se otorga el beneficio de los inductores de maduración pulmonar prescribiéndole a la paciente antibióticos de amplio espectro.⁴

No hay diferencia significativa entre el grupo con retiro de cerclaje al momento del diagnóstico de la ruptura prematura de membranas *vs* el grupo al que se mantuvo el cerclaje *in situ*, el periodo de latencia, edad gestacional al momento del parto, incidencia de corioamnionitis y morbimortalidad neonatal.⁵²

Existen otros estudios retrospectivos que comparan pacientes con cerclaje retirado posterior a la ruptura prematura de membranas en pacientes que la tuvieron sin haber tenido cerclaje; se encontró que se comportan en forma similar en cuanto a distintas variables, como latencia, incidencia de procesos infecciosos y otros resultados.^{53,54}

También existen pequeños estudios con incremento de la morbilidad infecciosa materna e incremento muy corto en la latencia en pacientes que conservaron el cerclaje posterior a la ruptura prematura de membranas. Sólo se encontró un estudio con incremento significativo en la latencia del embarazo al conservar el cerclaje posterior a una ruptura prematura de membranas.^{4,55-58}

Faltan estudios bien controlados que demuestren cuál es la mejor conducta ante estas circunstancias; no existen estudios que demuestren que mantener el cerclaje posterior a la ruptura prematura de membranas mejore los resultados neonatales.^{3,58}

Recomendaciones

19. En embarazos mayores de 34 semanas se recomienda la interrupción de la gestación.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

20. En embarazos viables menores de 34 semanas se valorará el manejo conservador posterior al retiro del cerclaje cervical, ya que conservar el mismo podría incrementar la morbilidad infecciosa.

(Nivel de evidencia II-1, Grado de recomendación B)

¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes con ruptura prematura de membranas e infección por herpes?

Con la infección materna por virus del herpes simple, los fetos prematuros tienen mayor riesgo de contagio.⁵⁹ Los recién nacidos con enfermedad diseminada tienen una mortalidad de 60%, y de los sobrevivientes, la mitad tendrá secuelas a largo plazo, como microcefalia y retraso mental.⁶⁰ La transmisión neonatal con herpes genital primario activo es de 50%, y de recurrencia genital activa sólo 3%.⁶¹

La transmisión materno-fetal generalmente ocurre durante el trabajo de parto y parto. Existe incremento en la infección neonatal posterior a una latencia de más de 4-6 horas posterior a la ruptura prematura de membranas por lo que se recomendaba efectuar una operación cesárea antes de transcurrir dicho tiempo.⁶² Sin embargo, en estudios posteriores se obtuvieron resultados distintos, de 29 pacientes con recurrencia de herpes simple a quienes se dio manejo expectante activo hasta por 35 días de latencia (con una media de 13 días) no tuvieron ningún caso de infección por herpes neonatal. Sólo se les realizó cesárea a cinco pacientes por infección activa al momento de la interrupción.⁶³ En las pacientes con infección activa se sugiere tratamiento con aciclovir. Afortunadamente, la infección primaria durante la gestación es rara, representa 0.6% de los casos y las recurrencias son mucho más comunes.⁶⁴

Recomendación

21. Valorar el riesgo potencial de transmisión del virus herpes simple contra los riesgos potenciales por prematuridad en los casos de ruptura prematura de membranas. Considerar el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa y poner en práctica el manejo expectante, principalmente en las infecciones recurrentes, con el fin de incrementar la latencia y disminuir la morbilidad neonatal por prematuridad.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cómo debe tratarse la paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida y ruptura prematura de membranas?

La transmisión de madre a hijo en pacientes con VIH y sin ningún tipo de intervención para evitar la infección se ha reportado en 10 a 60%, según los distintos países, dependiendo de varios factores, como la alimentación con leche humana, carga viral y las prácticas obstétricas particulares de cada lugar.⁶⁵

Se estima que 70% de la transmisión vertical se da al momento del parto (contacto con secreciones y sangre durante el paso por el canal del parto) y 30% restante *in utero*. Dos terceras partes de los recién nacidos con infección *in utero* la adquieren 14 días antes del parto; los posibles mecanismos mediante los cuales la adquieren son a través de microtransfusiones que ocurren durante las contracciones, por ascenso del virus desde la vagina o cuello uterino.⁶⁵ Existen estudios que demuestran el incremento en la transmisión por HIV-1 en pacientes con ruptura prematura de membranas prolongada y disminución en la incidencia con terminación del embarazo mediante cesárea electiva.⁶⁶⁻⁷⁰

En un metanálisis con 4,721 mujeres con infección por VIH y ruptura prematura de membranas se demostró que existe asociación entre el tiempo de latencia y la transmisión vertical. El riesgo de transmisión vertical de VIH aumentó por cada hora de duración de la ruptura de membranas, obteniendo una transmisión de 8% con una latencia de dos horas y 31% con 24 h de ruptura prematura de membranas. Estos resultados apoyan la importancia de la duración de membranas rotas como un factor de riesgo para la transmisión vertical del VIH.⁷⁰

Existe cuatro veces más riesgo de transmisión vertical en las pacientes con ruptura prematura de membranas mayor a cuatro horas, cuando las concentraciones de linfocitos CD4 son muy bajas, por debajo de 20%.⁶⁸

El resultado de un gran metanálisis sugiere que no existe diferencia significativa en la transmisión madre a hijo por cesárea, en comparación con la vía vaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas con la misma latencia. Sin embargo, la interrupción del embarazo por parto en las pacientes con poca o nula dilatación ocasiona mayor periodo de

latencia. A mayor duración de la latencia en la ruptura de membranas se incrementa la incidencia de infección vertical por VIH.^{66,68,70}

La carga viral es uno de los factores que más se asocian con la transmisión de la infección, ésta tiene un comportamiento geométrico acorde con la carga viral, existe riesgo más alto con concentraciones mayores a 100,000 copias/mm en plasma materno, de la misma forma que concentraciones indetectables de VIH en suero materno raramente producen infección perinatal, al igual que las pacientes con tratamiento antirretroviral.^{67,69}

En pacientes VIH positivas sin trabajo de parto y sin ruptura de membranas se recomienda, como elección, la cesárea, porque los resultados de la revisión Cochrane 2008 demuestran que disminuye la transmisión vertical.⁶⁹

En mujeres con ruptura prematura de membranas y edad gestacional mayor a 33 semanas, la interrupción del embarazo es lo más recomendable; en embarazos entre 32 y 33 semanas el manejo debe individualizarse con base en las concentraciones recientes virales ARN VIH, el tiempo de ruptura, trabajo de parto y las preferencias de la paciente. Si la ruptura prematura de membranas ocurre entre la viabilidad y antes de las 32 semanas de gestación, y el manejo expectante con la terapia del antirretroviral continúa intravenosa, debe hacerse un esfuerzo por prolongar la gestación y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la prematuridad. La elección de la vía de terminación del embarazo debe estar basada en las condiciones obstétricas y el reporte del conteo viral (*Nivel de evidencia III*).^{66,70,71}

Debe comenzarse la infusión con AZT lo más pronto posible después de iniciado el trabajo de parto o la ruptura de las membranas, por lo menos tres horas antes de la operación cesárea. Las dosis recomendadas son de 2 mg por kilogramo de peso en una hora, seguidas por infusión continua de 1 mg por kilogramo por hora hasta el parto vaginal o la cesárea.^{65,72}

Recomendaciones

22. El parto por cesárea debe recomendarse a todas las mujeres con una carga viral de VIH mayor de 1,000 copias.⁶⁵

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

23. Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.⁶⁵

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

24. La infusión de AZT debe aplicarse al inicio del trabajo de parto con ruptura de las membranas o por lo menos tres horas antes de la operación cesárea.^{65,72}

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

¿Qué manejo es recomendable en pacientes con ruptura prematura de membranas previable menor de 23 semanas de gestación?

Se considera embarazo previable cuando han transcurrido menos de 23 semanas de gestación; la supervivencia neonatal en este grupo de pacientes posterior a la ruptura de membranas es muy baja; la mortalidad perinatal a la semana 21 de gestación es de 100%, y en forma progresiva va disminuyendo conforme se incrementa la edad gestacional. A la semana 25 se reporta 25% de mortalidad.^{2,3,73,74} En el reporte de resultados con manejo expectante la media fue sólo 2-3 días de latencia al advenimiento espontáneo del parto, a pesar del tratamiento antibiótico agresivo, del que 80% falleció, y el resto tuvo una morbilidad mayor, además de que las pacientes mostraron mayor morbilidad asociada con corioamnionitis, retención placentaria y hemorragia posparto, principalmente.⁷³

No existe ningún acuerdo general o evidencia que demuestre algún beneficio cuando la paciente permanece en observación con un manejo expectante. El nacimiento de un feto previable es mortal en forma inmediata, y en un feto periviable se asocia con morbilidad mayor en los sobrevivientes. Entre las complicaciones maternas se incluyen, principalmente, procesos infecciosos como corioamnionitis (39%), endometritis (14%), sepsis materna (0.8%) que puede llevar a la muerte a la paciente; desprendimiento de placenta (3%), retención de placenta y hemorragia posparto (12%). De las complicaciones fetales: muerte perinatal en la mayoría de los casos, y de los sobrevivientes: morbilidad importante, como hipoplasia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, reflujo gastroesofágico severo, agenesia renal, trombosis aórtica, hidrocefalia, atresia ileal, pérdida auditiva, hidronefrosis, osteopenia generalizada y sepsis.^{2,3,73,74}

La hipoplasia pulmonar fetal y las deformidades esqueléticas en los fetos con ruptura prematura de membranas prolongada son similares a las ocurridas en el síndrome de Potter, donde las deformidades faciales y de miembros son características. La duración del oligohidramnios persistente es la variable más significativa en el caso de anomalías esqueléticas.⁷⁴⁻⁷⁸

Recomendación

25. El manejo expectante en embarazos previables no está justificado, por lo que se recomienda la interrupción de la gestación, porque el resultado neonatal es malo, con riesgo materno elevado.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cuál es la utilidad de la amnioinfusión y selladores con fibrina?

La amnioinfusión transabdominal no está recomendada para prevenir la hipoplasia pulmonar en fetos con ruptura prematura de membranas pretérmino. Un estudio controlado, con 65 pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino entre 24 y 33 semanas de gestación, en el que se efectuó amnioinfusión transabdominal o manejo conservador, reportó que el riesgo de muerte postnatal debido a hipoplasia pulmonar fue similar en ambos grupos.⁷⁹ Otro estudio con 24 pacientes tampoco demostró diferencia entre la hipoplasia pulmonar en mujeres tratadas y las controles.⁸⁰

La amnioinfusión transvaginal en el trabajo de parto no está recomendada en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. Un estudio reportó que no existe diferencia significativa entre la amnioinfusión en pacientes con trabajo de parto entre 26 y 35 semanas de gestación con ruptura prematura de membranas y controles para cesárea, Apgar bajo, y muerte neonatal.⁸¹

Se han investigado otras alternativas de tratamiento con el fin de sellar las membranas y reponer la cantidad de líquido amniótico, como crio-precipitados, plaquetas y *gel-foam*. La eficacia de estas alternativas aún no ha sido bien evaluada y existe insuficiente información para recomendar su uso.^{2,4,74-78}

Recomendación

26. Existe insuficiente información como para recomendar la amnioinfusión y los selladores de fibrina en la práctica clínica.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D)

Anexo 1**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se efectuó una revisión de la bibliografía en Cochrane Library, Medline y PubMed en búsqueda de guías de práctica clínica, estudios controlados con asignación al azar, revisiones sistemáticas y metanálisis de 1983 a 2007.

Estudios de meta-análisis

“Fetal Membranes, Premature Rupture”[Mesh] AND (“2003/06/27”[PDat]: “2008/06/24”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND “female”[MeSH Terms] AND English[lang] AND Meta-Analysis[ptyp]).

Estudios clínicos controlados

“Fetal Membranes, Premature Rupture”[Mesh] AND (“2003/06/27”[PDat]: “2008/06/24”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND “female”[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])).

Estudios basados en las evidencias (Metabuscador PubMed: *Clinical queries*) (“fetal membranes, premature rupture” [MeSH Terms] OR (“fetal” [All Fields] AND “membranes”[All Fields] AND “premature”[All Fields] AND “rupture”[All Fields]) OR “premature rupture fetal membranes”[All Fields] OR (“fetal” [All Fields] AND “membranes”[All Fields] AND “premature”[All fields] AND “rupture”[All Fields]) OR “fetal membranes, premature rupture”[All Fields]) AND systematic[sb].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott TC, Kimberly G, Calvin H. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001;18:397-413.
2. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
3. ACOG Practice Bulletin Number 80. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premature rupture of membranes. April, 2007.
4. Mercer B, Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005;32:411-28.
5. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-Top Guideline No, 44. London: RCOG;2006.
6. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPherson CA, Caritis SN, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:665-9.
7. Seo K, Mc Gregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;180:665-9.
8. Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:91-99.
9. Romero R. Premature rupture of the membranes. In: Reece A, Hobbins J. *Medicine of the fetus and mother*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;pp:1581-625.
10. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194.
11. Allahyar J, Galan H. Premature rupture of membranes, emedicine, August, 2006.
12. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;915-28.
13. Gyr TN, Malek A, Mathez-L, Altermatt HJ, Bodmer R, et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by *Escheriquia coli in vitro*. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:223-7.
14. Murtha AP, Sinclair I, Hauser ER, Swamy GK, et al. Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;109:121-7.
15. Schutte MF, TreffersPE, Lkoosterman GJ, et al. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:395.
16. Lewis OF, Major CA, Towers CV, Asrat I, et al. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;80:630-4.
17. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:1058-61.
18. Lewis OF, Robichaux AG, Jaekle RK, Salas A, et al. Expectant management of preterm pre-

- mature rupture of membranes and non vertex presentation: what are the risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:566.
19. National Guideline Clerninghouse. Premature rupture of membranes 1998-2007.
 20. Carroll SG, Papaioannou S, Ntunazah IL, Philpott-Howard J, Nikolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG* 1996;103:54-59.
 21. Mercer B, Moretti M, Shaver O, et al. Intensive antenatal testing for women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:362.
 22. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimsom OJ, et al. The use of nonstress test in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:149-53.
 23. Hanley ML, Vintzileos AM. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:418-25.
 24. Romero-Arauz JF, Martinez-Chequer JC, Garcia-Alonso, Lopez A, et al. Utilidad del perfil biofísico fetal en la rotura prematura de membranas pretérmino con tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:415-23.
 25. Vintzileos MA, Campbell WA, Nochimsom JO. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes. An early predictor of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:510-6.
 26. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, et al. The NICHO-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome, NICHO-MFMU Network. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:438-45.
 27. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:532-5.
 28. Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:541-47.
 29. Romero R, Yoon B, Mazor M, Gómez R, et al. A comparative study of the diagnostic performances of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839.
 30. Naef RW, Albert JR, Ross EI, et al. Premature rupture of the membranes at 34 to 37 weeks of gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-30.
 31. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of the membranes. *Am J Perinatol* 2003;20:189-93.
 32. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Negeotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of the membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388-93.
 33. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1728-31.
 34. Mercer B. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:487-96.
 35. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1359-6.
 36. Harding JE, Pang J, Knigh DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:139-9.
 37. Lewis OF, Brody K, Edwards MS, et al. Preterm premature rupture of the membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996;88:801-5.
 38. Pattinson RC, Makin JD, Funk M et al. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of the membranes: a multicentre double blind, placebo controlled, randomized trial. *Dexiprom Study Group. S Afr Med J* 1999;89:865-70.
 39. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:871-3.
 40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Green-top Guideline No. 7. London: RCOG; 2004.
 41. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. [Systematic

- Review] Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews; 2008.
42. Neilson MJ. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003. Issue 2.
 43. Fuhr, Norbert A. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. *J Perin Med* 2006;34(3):203-6.
 44. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003. Issue 2.
 45. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, et al. Antibiotic treatment in premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:589-97.
 46. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278:989-95.
 47. Kenyon SL, Taylor OJ, Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial, ORACLE Collaborative Group [published erratum appears in *Lancet* 2001;358:156]. *Lancet* 2001;357:979-88.
 48. Lewis OF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1413-6.
 49. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:799-802.
 50. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 289. *Obstet Gynecol* 2002;100:1405-12.
 51. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993;81:61-64.
 52. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of membranes: should the stitch be removed? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:840-6.
 53. Blickstein I, Katz Z, Lancet M, Molgilner BM. The outcome of pregnancies complicated by preterm rupture of the membranes with and without cerclage. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:237-42.
 54. Yeast JD, Garite TR. The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:106-10.
 55. Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994;84:823-6.
 56. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1147-52.
 57. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:847-52.
 58. Berghella V, Seibel-Seamon. Contemporary use of cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):468-77.
 59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy, practice bulletin 8;1999.
 60. Whitely R, Arvin A, Prober C, Corey L, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections: the National Institute of Allergy and Infections Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:450-4.
 61. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52, (Nivel de evidencia II-1).
 62. Gibbs RS, Amstey MS, Lezotte DC. Role of cesarean delivery in preventing neonatal herpes virus infection. *JAMA* 1993;270:94-95.
 63. Major CA, Towers CV, Lewis OF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-5.

64. Boucher FD, Yasukawa LL, Bronzari RN, Hensleigh PA, et al. A prospective evaluation of primary genital herpes simplex virus type 2 infections acquired during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:499-504.
65. Minkoff H. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):797-810.
66. Landesman S, Kalish L, Burns O, Minkoff H, et al. The relationship of obstetrical factors to the mother-to-child transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1996;334:1617-23.
67. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
68. Minkoff H, Burns ON, Landesman S, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:585-9.
69. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. [Systematic Review] *Cochrane HIV/AIDS Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2008.
70. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001;15(3):357-68.
71. Watts DH. Drug Therapy: management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. Review article. *N Engl J Med* 2002;346(24):1879-91.
72. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999;281:151-7 (Nivel de evidencia III).
73. Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation-maternal and neonatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:119-24.
74. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin No. 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;100:617-24.
75. Yoshimura S, Masuzaki HI, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:477-83 (Nivel de evidencia II).
76. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995;86:466-75.
77. D'Alton M, Mercer B, Riddick E, Dudley O. Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:658-63.
78. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Nochimson OJ, et al. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:606-12.
79. De Santis M, Scavvo M, Noia G, Masini I, et al. Transabdominal amniocentesis treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:412-17.
80. Ogunyemi O, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amniocentesis in the management of second trimester oligohydramnios due to preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:81.
81. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amniocentesis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:557-62.
82. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler OM. Amniotic placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatal* 2005;22:317-20.
83. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1221-9.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Instrucciones para los autores

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO (Ginecol Obstet Mex) es el órgano oficial de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, aparecen 12 números al año y un suplemento. Se publica en español, con resúmenes en español, inglés, portugués y francés. **Ginecología y Obstetricia de México** publica trabajos originales, casos clínicos, cartas al editor, editoriales, comentarios de libros publicados e información sobre actividades académicas relacionados con temas relevantes de la Ginecología y Obstetricia.

Los manuscritos deben prepararse según los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, cuyas versiones más recientes se publicaron (en español) en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO (febrero y septiembre de 2003).

Los manuscritos enviados para publicación deberán ser inéditos, excepto como resumen, y no podrán enviarse simultáneamente a otra revista. Los manuscritos deberán enviarse junto con la cesión de derechos de autor firmada (formato anexo). Cuando sean aceptados para su publicación serán propiedad de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO y no podrán ser publicados (ni completos ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Todos los artículos que se reciben en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO son objeto de revisión por pares abierta al menos por dos árbitros experimentados.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se reserva el derecho de adaptar el manuscrito a su estilo editorial y de enmendar los errores de sintaxis y de ortografía.

Antes de enviar el manuscrito convendrá cerciorarse que se hayan cumplido los siguientes requisitos:

GUÍA DE COTEJO

Preparación general del manuscrito

- **Original y dos copias** escritas a doble espacio, en papel blanco, tamaño carta, escritas por una sola cara, con márgenes de 2.5 cm, letra Arial tamaño 11. Todas las hojas irán numeradas. La extensión final del manuscrito no deberá sobrepasar las 20 hojas.

- Las fotografías deberán ser originales y enviarse impresas en papel al tamaño de 7 x 11 cm. Cuando se envíen en archivo electrónico deberán estar en **formato tif, a 300 dpi**. Cuando no reúnan esta característica no se publicarán porque su calidad de reproducción es inferior a los requerimientos mínimos.

Tipo de publicaciones

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO publica cuatro categorías de trabajo:

1. Investigación básica
2. Investigación clínica
3. Revisión temática
4. Caso clínico

SECCIONES

Título

- Completo, limitado a un renglón sin abreviaturas de ninguna índole.
- Corto, limitado a la tercera parte de un renglón (o 45 caracteres).
- Autores: nombre y apellidos de todos. Adscripción correspondiente al lugar donde se efectuó la investigación.

Resúmenes

- Resumen en español con 250 palabras máximo. El resumen de los trabajos originales será estructurado (en las demás secciones no): antecedentes, objetivo, material y método, resultados, conclusión y palabras clave. El resumen es la parte del artículo más leída; por lo tanto, será la más cuidada. Los datos del resumen deberán ser los mismos que se consignen en el cuerpo del artículo.

Texto

- Estructurado de acuerdo con las características del trabajo: introducción, objetivo, material y método, resultados, comentario (discusión), conclusiones, referencias bibliográficas.
- Describir los métodos estadísticos utilizados.
- Los fármacos y químicos deberán citarse por su nombre genérico.
- No se admiten abreviaturas, sólo símbolos (por ejemplo: mmHg, kg, dL, mL, cm, Na, K o HDL, LDL, VLDL, etc.)
- El lenguaje deberá ser directo, con apego a la sintaxis del español, sin redundancias, con oraciones cortas con la debida secuencia y correlación entre una y otra.

Referencias

- Máximo 10 y sólo las que estrictamente respalden la información mencionada en el texto y que efectivamente se hayan consultado. Entre éstas se procurará incluir algunas de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO.
- La secuencia será la misma en que aparecen en el texto, con números en superíndice colocados después del signo ortográfico que corresponda (es decir, después de coma, punto y coma o punto). Las comunicaciones personales y los datos que aún no se han publicado se mencionarán en el cuerpo del texto, pero no se incluirán como referencias.
- Las abreviaturas de las publicaciones deberán corresponder a las del Index Medicus.

Ejemplos

Artículos en revistas

Hernández M, Cuéllar Estrada J, Levorio Carrillo M. Corioangio-

Instructivo para autores

ma gigante de la placenta: Informe de un caso. Ginecol Obstet Mex 2001;69:439-42.

Libros

Delgado UJ, Fernández del Castillo C. Ginecología y reproducción humana. Temas selectos. Tomo II. México: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2006.

Capítulos en libros

Villalobos Román M. Riesgo quirúrgico y condiciones especiales en la anciana. En: Delgado UJ, Fernández del Castillo C. Ginecología y reproducción humana. Temas selectos. Tomo II. Cap. 14. México: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2006;pp:117-128.

Cuadros y figuras

Deben incluirse en el cuerpo del texto, enseguida del lugar donde se citan por primera vez.

Responsabilidades de los autores, criterio y contribuciones

- A. ☐ El trabajo es inédito y no lo he enviado a ninguna otra publicación.
- B. ☐ Estoy dispuesto a aportar a los editores y sus asistentes la información adicional que se me solicite.
- C. ☐ Autorizo al autor principal para que en mi nombre y representación revise la copia editada y para que tome las decisiones que considere pertinentes antes de que el artículo se publique.
- D. ☐ Apruebo la versión final del documento.
- E. ☐ Soy responsable de:

Parte del contenido.
Todo el contenido.

F. Soy autor puesto que he contribuido sustancialmente al contenido intelectual de este artículo con:

- a. ☐ Idea y diseño.
- b. ☐ Recopilación de datos.
- c. ☐ Análisis e interpretación de los datos
- d. ☐ Redacción del artículo.
- e. ☐ Revisión crítica del documento contribuyendo en forma importante a su contenido intelectual con:

- I. ☐ Análisis estadístico.
- II. ☐ Obtención de fondos.
- III. ☐ Ayuda técnica, administrativa o material.
- IV. ☐ Supervisión
- Otro (especifique) _____

Origen de los fondos y ayuda financiera

Marque la casilla apropiada (es válida para los pasados cinco años y futuro previsible).

- ☐ No tengo conflicto de intereses de tipo financiero, laboral, de relaciones personales o afiliaciones vinculado con el tema de discusión del artículo.
- ☐ Certifico que todos mis posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de asociación, afiliaciones relevantes para el asunto discutido (ejemplo: pago de honorarios, becas, consultorías, inscripciones a congresos, patentes en trámite, etc.) están consignados en la sección de agradecimientos del artículo.
- ☐ Certifico que todos los fondos y ayuda financiera y material para esta investigación o trabajo están claramente descritos en el artículo.

Reconocimientos

☐ Certifico que todas las personas que participaron en la investigación pero no reúnen los criterios de autoría se mencionan en el apartado de agradecimientos.

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: _____



CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

Nueva York 38, col. Nápoles, 03810, México, DF

Tel./fax: 5682-0156 / 5682-3895 / 5669-3743

consejog@prodigy.net.mx

www.consejogine.org.mx

CONVOCATORIA EXAMEN DE CERTIFICACIÓN PARA ESPECIALISTAS EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

SEDES: MÉXICO DF, MONTERREY, GUADALAJARA, MÉRIDA Y TIJUANA

**EXAMEN ESCRITO
ENERO Y JULIO
DE CADA AÑO***

**EXAMEN ORAL
DE MARZO A MAYO Y DE AGOSTO
A NOVIEMBRE DE CADA AÑO***

REQUISITOS EXAMEN ESCRITO:

1. Llenar la solicitud del Consejo
 - Anotar la sede en donde desea presentar el examen.
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Título de Médico Cirujano.[#]
 - Cédula profesional.[#]
 - Constancia de aprobación del Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas.
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso. Si está cursando el cuarto año de la residencia, constancias respectivas expedidas por la sede hospitalaria y por la institución de educación superior que avala el curso.[#]

[#] Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. **Comprobante original** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,500.00.

REQUISITOS EXAMEN ORAL:

1. Llenar la solicitud del Consejo
 - Anotar la sede en donde desea presentar el examen.
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Constancia de aprobación del Examen Escrito del Consejo (3 años de vigencia).
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad.[#]
 - Diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso.[#]

[#] Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. Una fotografía reciente tamaño diploma en blanco y negro sin retoque (vestimenta formal).
5. **Comprobante original** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$3,000.00.

◀ **NO SE RECIBIRÁ DOCUMENTACIÓN INCOMPLETA SIN EXCEPCIÓN ALGUNA** ▶

*** De acuerdo con el orden progresivo de inscripción.**

**INSCRIPCIONES ABIERTAS TODO EL AÑO
LUNES A VIERNES DE 9:00 A 17:00 HORAS**

DR. ESTANISLAO DÍAZ BARRIGA DÍAZ
Presidente

DR. ALBERTO KABLY AMBE
Director de Exámenes

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
Secretario

DR. FRANCISCO BERNARDEZ ZAPATA
Coordinador de Ginecología y Obstetricia



CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

Nueva York 38, col. Nápoles, 03810, México, DF

Tel./fax: 5682-0156 / 5682-3895 / 5669-3743

consejog@prodigy.net.mx

www.consejogine.org.mx

CONVOCATORIA EXAMEN DE CERTIFICACIÓN PARA ESPECIALISTAS EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA, MEDICINA MATERNO FETAL Y UROLOGÍA GINECOLÓGICA

SEDE ÚNICA: MÉXICO, DF

EXAMEN ESCRITO* MAYO

REQUISITOS EXAMEN ESCRITO:

1. Llenar la solicitud del Consejo
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Constancia de Certificación en la especialidad de Ginecología y Obstetricia vigente.
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso. Si está cursando el segundo año de la residencia, constancias respectivas expedidas por la sede hospitalaria y por la institución de educación superior que avala el curso.*

* Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. **Comprobante original** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,500.00.

EXAMEN ORAL* NOVIEMBRE

REQUISITOS EXAMEN ORAL:

1. Llenar la solicitud del Consejo
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Constancia de aprobación del Examen Escrito del Consejo (3 años de vigencia).
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso.

* Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. Una fotografía reciente tamaño diploma en blanco y negro sin retoque (vestimenta formal).
5. **Comprobante original** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$3,000.00.

◀ **NO SE RECIBIRÁ DOCUMENTACIÓN INCOMPLETA SIN EXCEPCIÓN ALGUNA** ▶

* De acuerdo con el orden progresivo de inscripción.

**INSCRIPCIONES ABIERTAS TODO EL AÑO
LUNES A VIERNES DE 9:00 A 17:00 HORAS**

DR. ESTANISLAO DÍAZ BARRIGA DÍAZ
Presidente

DR. ALBERTO KABLY AMBE
Director de Exámenes

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
Secretario

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
Coordinador Biología de la
Reproducción Humana

DR. ÁNGEL GARCÍA ALONSO LÓPEZ
Coordinador Medicina
Materno Fetal

DR. SEBASTIAN IRIS DE LA CRUZ
Coordinador Urología
Ginecológica