



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 76, número 5, mayo 2008

CONTENIDO

EDITORIAL

- 241 Carlos Fernández del Castillo S

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 243 **Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002 a 2006)**
María Elena Gutiérrez Saucedo, Ricardo Jorge Hernández Herrera, Sergio Arturo Luna García, Roberto Flores Santos, Luis Gerardo Alcalá Galván, Victoria Martínez Gaytán
- 249 **Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología**
Enrique Reyes Muñoz, Nayeli Martínez Huerta, Francisco Ibargüengoitia Ochoa, Samuel Vargas Trujillo, Víctor Vidal González
- 256 **Análisis comparativo de la tasa de embarazo-ovocitos capturados en un programa de fertilización *in vitro***
Alberto Kably Ambe, Sergio Estévez González, Esperanza Carballo Mondragón, Leonor Durán Monterrosas
- 261 **Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México**
Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Joel Somera Iturbide

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 267 **Dosis bajas de terapia hormonal durante el climaterio**
Sebastián Carranza Lira

CASOS CLÍNICOS

- 275 **Embarazo gemelar con mola hidatidiforme parcial y feto vivo coexistente: comunicación de un caso**
Mónica Edith Navarro Amezcua, Julissa Castellanos Reyes, Oscar Cardona González, Luis Guillermo Torres Gómez
- 280 **Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Reporte de un caso y revisión bibliográfica**
Juan Manuel Medina Lomelí, Ángel Vázquez Pacheco
- 287 **Paludismo gestacional: confusión del diagnóstico con síndrome HELLP**
Nayra Marizol Castillo Medina, Julián Velázquez Fonseca, José Antonio Hernández Pacheco, José Luis Acevedo Tacuba

HACE 55 AÑOS

- 292 **Valor clínico de los exámenes del moco cervical**
Jesús Contreras, Arcelia Cedi

CONTENT

EDITORIAL

- 241 Carlos Fernández del Castillo S

ORIGINAL ARTICLES

- 243 **Perinatal mortality at Hospital de Ginecoobstetricia no. 23 of Monterrey, Nuevo León, 2002-2006 period**
María Elena Gutiérrez Saucedo, Ricardo Jorge Hernández Herrera, Sergio Arturo Luna García, Roberto Flores Santos, Luis Gerardo Alcalá Galván, Victoria Martínez Gaytán
- 249 **Treatment to pregnant women with deep venous thrombosis experience at Instituto Nacional de Perinatología**
Enrique Reyes Muñoz, Nayeli Martínez Huerta, Francisco Ibargüengoitia Ochoa, Samuel Vargas Trujillo, Víctor Vidal González
- 256 **Comparative analysis of pregnancy rate/captured oocytes in an *in vitro* fertilization program**
Alberto Kably Ambe, Sergio Estévez González, Esperanza Carballo Mondragón, Leonor Durán Monterrosas
- 261 **Osteoporosis prevalence in open population at Mexico City**
Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Joel Somera Iturbide

REVIEW ARTICLE

- 267 **Low-dose hormonal therapy during climacteric**
Sebastián Carranza Lira

CLINICAL CASES

- 275 **Twin pregnancy with partial hydatidiform mole and alive fetus: case report**
Mónica Edith Navarro Amezcua, Julissa Castellanos Reyes, Oscar Cardona González, Luis Guillermo Torres Gómez
- 280 **Doppler speedometry of changed umbilical artery due to placentitis secondary to cytomegalovirus. Case report and literature review**
Juan Manuel Medina Lomelí, Ángel Vázquez Pacheco
- 287 **Gestational malaria: HELLP syndrome mistaken diagnosis**
Nayra Marizol Castillo Medina, Julián Velázquez Fonseca, José Antonio Hernández Pacheco, José Luis Acevedo Tacuba

55 YEARS AGO

- 292 **Clinical value of cervical mucus tests**
Jesús Contreras, Arcelia Cedi



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 76, número 5, mai 2008

CONTENU

EDITORIAL

241 Carlos Fernández del Castillo S

ARTICLES ORIGINAUX

243 Mortalité périnatale à l'Hôpital de Gynéco-Obstétrique num. 23 de Monterrey, Nuevo León, pendant la période 2002 à 2006

María Elena Gutiérrez Saucedo, Ricardo Jorge Hernández Herrera, Sergio Arturo Luna García, Roberto Flores Santos, Luis Gerardo Alcalá Galván, Victoria Martínez Gaytán

249 Expérience sur le traitement du patient enceinte avec la thrombose veineuse profonde à l'Institut Nationale de Périnatalogie

Enrique Reyes Muñoz, Nayeli Martínez Huerta, Francisco Ibarquengoitia Ochoa, Samuel Vargas Trujillo, Víctor Vidal González

256 Analyse comparative du taux de grossesse-ovocytes capturés dans un programme de fertilisation *in vitro*

Alberto Kably Ambe, Sergio Estévez González, Esperanza Carballo Mondragón, Leonor Durán Monterrosas

261 Prévalence d'ostéoporose dans population ouverte de la Ville de Mexico

Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Joel Somera Iturbide

ARTICLE DE RÉVISION

267 Faibles dosages de thérapie hormonale pendant le climatère

Sebastián Carranza-Lira

CAS CLINIQUES

275 Grossesse gémellaire avec môle hydatidiforme partielle et le fœtus vivant coexistent: rapport d'un cas

Mónica Edith Navarro Amezcua, Julissa Castellanos Reyes, Oscar Cardona González, Luis Guillermo Torres Gómez

280 Vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale altérée par placentite secondaire à cytomégalovirus. Rapport d'un cas et révision bibliographique

Juan Manuel Medina Lomell, Ángel Vázquez Pacheco

287 Paludisme gestationnel: confusion de diagnostic avec syndrome de HELLP

JNayra Marizol Castillo Medina, Julián Velázquez Fonseca, José Antonio Hernández Pacheco, José Luis Acevedo Tacuba

IL Y A 55 ANS

292 Valeur clinique des tests de la glaire cervicale
Jesús Contreras, Arcelia Cedi

CONTEÚDO

EDITORIAL

241 Carlos Fernández del Castillo S

ARTIGOS ORIGINAIS

243 Mortalidade perinatal no Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo Leon, durante o período de 2002 a 2006

María Elena Gutiérrez Saucedo, Ricardo Jorge Hernández Herrera, Sergio Arturo Luna García, Roberto Flores Santos, Luis Gerardo Alcalá Galván, Victoria Martínez Gaytán

249 Experiência com o tratamento de pacientes grávidas com trombose venosa profunda em o Instituto Nacional de Perinatologia

Enrique Reyes Muñoz, Nayeli Martínez Huerta, Francisco Ibarquengoitia Ochoa, Samuel Vargas Trujillo, Víctor Vidal González

256 Análises comparativas da taxa de gestação-ovócitos capturados em um programa de fertilização *in vitro*

Alberto Kably Ambe, Sergio Estévez González, Esperanza Carballo Mondragón, Leonor Durán Monterrosas

261 Prevalência de Osteoporose na população aberta da Cidade do México

Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Joel Somera Iturbide

ARTIGO DE REVISÃO

267 Doses baixas de terapia hormonal durante o climatério

Sebastián Carranza-Lira

CASOS CLÍNICOS

275 Gravidez gemelar com mola hidatidiforme parcial e feto vivo coexistente: comunicação de um caso

Mónica Edith Navarro Amezcua, Julissa Castellanos Reyes, Oscar Cardona González, Luis Guillermo Torres Gómez

280 Velocimetria Doppler da artéria umbilical alterada por placentites secundária a citomegalovírus. Informação de um caso e revisão bibliográfica

Juan Manuel Medina Lomell, Ángel Vázquez Pacheco

287 Paludismo na gravidez: confusão de diagnóstico com síndrome de HELLP

Nayra Marizol Castillo Medina, Julián Velázquez Fonseca, José Antonio Hernández Pacheco, José Luis Acevedo Tacuba

HÁ 55 ANOS

292 Valor clínico dos exames do muco cervical
Jesús Contreras, Arcelia Cedi



En una población, la mortalidad perinatal es un indicador de la calidad de la atención materna e infantil en los sistemas de salud para sus diferentes niveles de atención, y de la salud. En 1966 la Organización Mundial de la Salud estimó que ocurrían más de 7.6 millones de muertes perinatales en todo el mundo. En el Instituto Mexicano del Seguro Social la mortalidad perinatal ha mostrado un notorio descenso en los últimos 10 años; pasó de 16.5 por 1,000 nacimientos (1993) a 11.4 por 1,000 nacimientos (2002), lo que representa una reducción del 30%. Diversos estudios han demostrado la asociación entre la tasa de mortalidad perinatal y la ausencia de control prenatal adecuado. En esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se presentan los resultados de una investigación que tuvo como propósito conocer las tasas de muerte fetal, neonatal temprana y perinatal, y las principales causas de muerte. A todos los ginecólogos y obstetras nos resultará interesante la lectura de este artículo, porque sus datos pueden compararse con nuestra experiencia particular.

El *American College of Thorax* recomienda, para las pacientes embarazadas que no reciben anticoagulantes a largo plazo con un evento aislado de trombosis venosa profunda, la profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular o no fraccionada o, bien, vigilancia clínica más anticoagulantes en el posparto. En realidad, la trombosis venosa profunda durante el embarazo es excepcional, quizá por ello existen pocos reportes en población mexicana. Ésta es la razón por la que GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO publica en este número la comunicación de un grupo de ginecólogos y obstetras que se propusieron conocer su prevalencia, características clínicas, tratamiento y resultados perinatales.

La terapia de reemplazo hormonal es un tema que atrae la atención de muchos investigadores y de los médicos

que atienden pacientes en la peri y posmenopausia. La atracción se deriva de los cambios que se han suscitado y que han conducido hacia conductas terapéuticas cada vez más moderadas y conservadoras. Hoy está claro que no todas las mujeres deben recibir terapia hormonal de reemplazo, pero para quienes la requieren puede indicarse en diferentes dosis. En este número de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se revisa la experiencia en relación con las dosis bajas. En estudios controlados con placebo se demostró que las dosis bajas de terapia hormonal reducen en 65% los bochornos, previenen la pérdida ósea en la posmenopausia temprana e incluso varios años después de la menopausia. Después de los sorprendentes cambios que arrojó el estudio del WHI, aún prevalecen muchas dudas que sólo la experiencia nos aclarará y habrá de permitírnos conocer si los riesgos argumentados de aumento en la incidencia de cáncer de mama y útero tienen una relación directa con la dosis de la terapia de reemplazo y con el tiempo de tratamiento con ésta.

Hace 55 años, los doctores J Jesús Contreras y Arce Cedi publicaron en esta revista los resultados de una investigación relacionada con el valor clínico de los exámenes del moco cervical. Entonces señalaron: “Aun cuando tenemos poca experiencia en este método, creemos que constituye una prueba de extraordinaria sencillez y fácil interpretación, y que proporciona en cambio datos de interés, para determinar grados de actividad hormonal, época de ovulación y diagnóstico de embarazo. Nuestros resultados confirman los obtenidos por otros autores. Es indispensable la correlación que existe entre los resultados obtenidos por este método, con la citología vaginal y la prueba de Friedman.”

Dr. Carlos Fernández del Castillo S

Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002 a 2006)

María Elena Gutiérrez Saucedo,* Ricardo Jorge Hernández Herrera,** Sergio Arturo Luna García,***
Roberto Flores Santos,** Luis Gerardo Alcalá Galván,** Victoria Martínez Gaytán***

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Antecedentes: el periodo perinatal va de la semana 22 de la gestación al séptimo día de vida extrauterina. La mortalidad perinatal es un indicador de la calidad de la atención materna e infantil en los sistemas de salud de una población.

Objetivo: conocer las tasas de muerte fetal, neonatal temprana y perinatal, además de las principales causas de muerte.

Pacientes y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo efectuado en la Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 23 del IMSS (Monterrey, Nuevo León), de enero de 2002 a diciembre de 2006. Las tasas de mortalidad se estimaron por 1,000 nacimientos o 1,000 nacidos vivos, para los periodos fetal, perinatal o neonatal, respectivamente.

Resultados: se registraron 1,681 muertes: 747 fetales y 934 neonatales. Entre las fetales, 219 (29.3%) ocurrieron antes de la semana 27 de gestación, y 528 (70.6%) después. Entre las neonatales, 360 (38.5%) fueron antes de la semana 27 de gestación, 320 (34.2%) entre las semanas 28 y 35, y 254 (27.1%) después de la semana 36. Setecientos sesenta y cuatro neonatos (81.7%) fallecieron entre los días 0 a 6, y 170 (18%) entre los 7 y 27 días de vida. Las tasas de mortalidad fetal, neonatal, neonatal temprana y neonatal tardía fueron 7.2, 9.08, 7.42 y 1.65 por 1,000 nacidos vivos, respectivamente, y la tasa de mortalidad perinatal fue de 14.58 por 1,000 nacimientos.

Conclusiones: las tasas de muerte fetal, neonatal temprana y perinatal encontradas en este trabajo estuvieron por debajo de la media nacional. Las dos principales causas de mortalidad neonatal (70%) fueron: defectos congénitos y prematuridad.

Palabras clave: mortalidad fetal, neonatal y perinatal.

ABSTRACT

Background: Perinatal period begins at 22 gestational weeks and ends seven days after birth. Perinatal mortality is an important quality indicator of the obstetric and pediatric care available, and representative of the population's health service.

Objective: to know fetal, early neonatal, and perinatal death rates, and their main mortality causes.

Patients and methods: Descriptive and retrospective study at IMSS's no. 32 UMAE (Monterrey, Nuevo León, México), from January 2002 to December 2006. Mortality rates during fetal and perinatal, or neonatal periods, were estimated per 1,000 births or 1,000 live born, respectively.

Results: There were 1,681 deaths: 747 stillbirths and 934 neonatal. Two hundred and nineteen (29.3%) stillbirths had 22 to 27 gestational weeks, and 528 (70.6%) had 28. Three hundred and sixty neonatal deaths (38.5%) occurred before 27th gestational week, 320 (34.2%) between weeks 28th and 35th, and 254 (27.1%) after 36 weeks of pregnancy. Seven hundred and sixty four neonates died within 0 to 6 days of life, and 170 (18%) between seventh to 28th days of life. Fetal, neonatal, early neonatal, and late neonatal mortality rates were 7.2 in 1,000 births, 9.08 in 1,000 live born, 7.42 in 1,000 live born, and 1.65 in 1,000 births, respectively, and overall perinatal mortality rate was 14.58 in 1,000 births.

Conclusions: Stillbirth, early neonatal, and perinatal mortality rates of this study were under national mean. Main mortality causes (70%) were congenital defects and prematurity.

Key words: stillbirth, neonatal, and perinatal mortality rates.

RÉSUMÉ

Antécédents: la période périnatale comprend depuis la semaine 22 de gestation jusqu'au septième jour de vie extra-utérine. La mortalité périnatale s'emploie pour évaluer la qualité de l'attention maternelle et infantine dans les systèmes de santé d'une population.

Objectif: connaître les taux de mortalité fœtale, néonatale précoce et périnatale, outre les causes principales de décès.

Patient et méthodes: on a fait une étude descriptive et rétrospective à l'Unité Médicale de Haute Spécialité num. 32 de l'IMSS (Monterrey, Nuevo León), de janvier 2002 à décembre 2006. On a calculé les taux de mortalité sur 1,000 nouveau-nés vivants, selon le calcul de la période fœtale-périnatale ou néonatale, respectivement.

Résultats: on a enregistré 1681 décès: 747 fœtaux et 934 néonataux. Parmi les décès fœtaux, 219 (29.3%) se sont passés entre les semaines 22 et 27 de gestation et 528 (70.6%) après la semaine 28. Parmi les 934 décès néonataux, 360 (38.5%) se sont passés avant la semaine 27 de gestation, 320 (34.2%) entre les 28 et 35 semaines et 254 (27.1%) après la semaine 36 de la grossesse. On a enregistré

764/934 (81.7%) décès des 0 à 6 jours et 170/934 (18%) des 7 à 27 jours de vie extra-utérine. Les taux de mortalité fœtale, néonatale, néonatale précoce et néonatale tardive ont été de 7.2/1000 naissances, 9.08/1000, 7.42/1000 et 1.65/1000 nés vivants, respectivement. Le taux de mortalité périnatale a été de 14.58/1000 naissances. La plupart des décès ont appartenu à des nouveau-nés précoces ou de faible poids à la naissance.

Conclusions: les taux de mort fœtale, néonatale précoce et périnatale ont été au-dessous de la moyenne nationale. Les principales maladies liées à la mortalité néonatale ont été conséquence des malformations congénitales et de précocité.

Mots-clés: mortalité fœtale, néonatale et périnatale.

RESUMO

Antecedentes: O período perinatal compreende desde a 22ª semana de gestação até o sétimo dia de vida extra-uterina. A mortalidade perinatal se utiliza para avaliar a qualidade da atenção materna e infantil nos sistemas da saúde da população.

Objetivo: Conhecer as taxas de morte fetal, neonatal precoce e perinatal, além disso, as principais causas de óbito.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo na Unidade Médica de Alta Especialidade n° 32 do IMSS (Monterrey, Nuevo Leon), de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. Considerou as taxas de mortalidade por 1000 nascidos totais ou 1000 nascidos vivos, segundo o cálculo do período fetal-perinatal ou neonatal, respectivamente.

Resultados: Foram registradas 1681 mortes: 747 fetais e 934 neonatais. Das mortes fetais, 219 (29,3%) ocorreram entre as 22ª e 27ª semanas de gestação e 528 (70,6%) depois da 28ª semana. Dos 934 óbitos neonatais, 360 (38,5%) sucederam antes da 36ª semana de gestação. Foi registrado 764/934 (81,7%) falecimentos do 0 ao 6º dia e 170/934 (18%) do 7º ao 27º dia de vida extra-uterina. As taxas de mortalidade fetal, neonatal, neonatal precoce e neonatal tardia foram de 7,2/1000 nascimentos, 9,08/1000; 7,42/1000 e 1,65/1000 nascidos vivos, respectivamente. A taxa de mortalidade perinatal foi de 14,58/1000 nascimentos. A maior parte das mortes corresponde aos neonatos prematuros ou com baixo peso ao nascer.

Conclusões: As taxas de morte fetal, neonatal precoce e perinatal estiveram por abaixo da média nacional. As principais afeições relacionadas com a mortalidade neonatal foram devido a defeitos congênitos e prematuros.

Palavras chave: Mortalidade fetal, neonatal e perinatal.

La expresión “período perinatal” fue creada por Peller en 1965.¹ La mortalidad perinatal es un indicador de la calidad de la atención materna e infantil en los sistemas de salud para sus diferentes niveles de atención, y de la salud de una población.² La Organización Mundial de la Salud estandarizó el término y, en 1996, estimó que ocurrían más de 7.6 millones de muertes perinatales en todo el mundo.^{2,3} En el Instituto Mexicano del Seguro Social la mortalidad perinatal tuvo un notorio descenso en los últimos 10 años, pasó de 16.5 (1993) a 11.4 por 1,000 nacimientos (2002), lo que representa una reducción del 30.9%.³ La décima revisión de la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) definió al período perinatal como el tiempo comprendido de la semana 22 (154 días) de gestación (o peso al nacer de 500 g) a los siete días después del nacimiento,⁴ lo que difiere de reportes previos.^{2,5} Diversos estudios demostraron la asociación entre la tasa de mortalidad perinatal y la ausencia de control prenatal adecuado.⁶ Esta tasa es más alta en los países en vías de desarrollo: 34 a 40 por 1,000 nacimientos.⁷

PACIENTES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio descriptivo y retrospectivo para evaluar los casos de muertes perinatales entre la semana 22 de la gestación y antes de 28 días de vida extrauterina, de enero de 2002 a diciembre de 2006, en la Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 23 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, México.

Para determinar las tasas de mortalidad fetal, neonatal temprana y tardía, y perinatal, así como las causas de mortalidad neonatal, se revisaron la información de los certificados de muerte fetal y neonatal, y los registros de los departamentos de neonatología y trabajo social, en los que se recabaron: edad de la madre, fecha de la muerte, sexo, peso al nacimiento y semanas de gestación.

* Médico residente de cuarto año de ginecoobstetricia.

** Médico pediatra adscrito al Departamento de neonatología.

*** Médico ginecoobstetra adscrito al Departamento de medicina materno-fetal. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 23, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Hernández Herrera. Padre Mier 321 pte., Centro, Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: richdzher@hotmail.com

Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez SMA, Hernández HRJ, Luna GSA, Flores SR, et al. Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002 a 2006). Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):243-8.

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

En el análisis se formaron subgrupos de peso al nacer con sus respectivos porcentajes de muerte neonatal. Se definieron las siguientes etapas del periodo perinatal en las que ocurrieron las muertes: *fetal intermedia*, muerte del feto antes de la expulsión o extracción completa del cuerpo, entre las semanas 22 y 27 de gestación, o peso entre 500 y 999 g; *fetal tardía*, muerte del feto a las 28 semanas o más de gestación, o 1,000 o más gramos de peso antes del nacimiento; *neonatal*, muerte entre los 0 y 27 días de vida; *neonatal temprana*, muerte del recién nacido con 22 o más semanas de gestación, entre los 0 y 6 días de vida; *neonatal tardía*, muerte del recién nacido entre los 7 y 27 días de vida; *perinatal*, muerte ocurrida en las etapas fetal intermedia, fetal tardía y neonatal temprana.^{4,7} Se excluyeron las muertes perinatales de hijos de embarazadas referidas de otros estados por complicaciones ocurridas antes de la semana 22 de gestación, con menos de 500 g de peso al nacer y más de 28 días de vida extrauterina, así como las defunciones cuyos registros estaban incompletos.

El tipo de la muestra fue no probabilístico y no se calculó su tamaño porque se incluyó a la población total. El análisis se efectuó con medidas de tendencia central. Con las siguientes fórmulas se estimaron las tasas de mortalidad fetal o perinatal en 1,000 nacimientos y la tasa de mortalidad neonatal en 1,000 nacidos vivos:⁷

$$\text{Tasa de mortalidad fetal} = \frac{\text{Muertes fetales (22 semanas de gestación o más)}}{\text{Nacimientos totales}} \times 1,000$$

$$\text{Tasa de mortalidad neonatal temprana} = \frac{\text{Muertes neonatales (0 a 6 días de vida extrauterina)}}{\text{Nacimientos vivos}} \times 1,000$$

$$\text{Tasa de mortalidad perinatal} = \frac{\text{Muertes fetales (22 semanas de gestación o más + muertes neonatales tempranas)}}{\text{Nacimientos totales}} \times 1,000$$

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 103,606 nacimientos y 102,859 nacidos vivos, 747 muertes fetales y 934 muertes neonatales, para un total de 1,681 muertes perinatales, 16.22 por cada 1,000 nacimientos. De las 747 fetales, 219 (29.3%) ocurrieron entre las semanas 22 y 27 de gestación, y 528 (70.6%) a las 28 semanas o después, con relación hombre:mujer de 1.12:1 (395/352) y peso promedio de 1,819 g. De las 934 muertes neonatales, 360 (38.5%) ocurrieron antes de las 27 semanas, 320 (34.2%) entre las 28 y 35, y 254 (27.1%) a las 36 semanas de gestación o después, con relación hombre:mujer de 1.16:1 (503/431). La tasa estimada de muerte fetal fue de 7.21 por 1,000 nacimientos y la neonatal de 9.08 por 1,000 nacidos vivos. Entre los 934 neonatos, 764 (81.7%) murieron entre los 0 a 6 días (tasa de muerte neonatal temprana de 7.42 por 1,000 nacidos vivos) y 170 de manera tardía (tasa de 1.65 por 1,000 nacidos vivos). El promedio de peso de los neonatos muertos fue de 1,548 g (1,481 g para mujeres y 1,596 g para hombres): 841 (90%), 638 (68.3%) y 446 (47.7%) con peso menor de 2,500, 1,500 y 1,000 g, respectivamente. La tasa de mortalidad perinatal estimada, según la cantidad de muertes fetales ($n = 747$) y neonatales tempranas ($n = 764$), fue de 14.58 por 1,000 nacimientos. Las diferencias entre la proporción de muertes neonatales según el grupo de peso se detallan en el cuadro 1. Las principales causas de muerte neonatal se enumeran, en orden decreciente, en el cuadro 2, las malformaciones congénitas internas y externas se incluyeron en un solo grupo.

DISCUSIÓN

Las causas de la mortalidad perinatal se dividen en dos categorías: *no previsibles*, que no suponen responsabilidad de la paciente ni del equipo médico (defectos congénitos y síndromes incompatibles con la vida), y *previsibles*, que pudieron evitarse con atención médica adecuada y suponen responsabilidad de la paciente, el personal médico, los servicios de salud o de los tres.² En México, la incidencia de parto pretérmino es de 5 a 10% de todos los embarazos y constituye una de las principales causas de mortalidad perinatal.³ Su prevención consiste en mejorar la calidad de la atención prenatal para identificar los factores de riesgo.⁶ El peso promedio de los neonatos muertos fue de 1,548 g, y una proporción importante fueron prematuros o con bajo

Cuadro 1. Diferencias entre la mortalidad neonatal según el peso al nacimiento

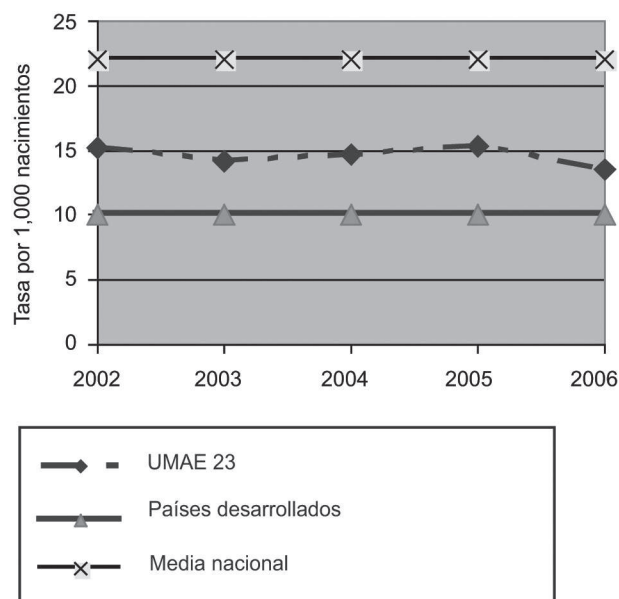
<i>Peso del neonato</i>	<i>Nacidos vivos</i>	<i>Muertes neonatales</i>	<i>Peso al nacimiento (%)</i>	<i>p</i>
500 a 800 g	345	244	70.4	< 0.0001
801 a 1,000 g	382	149	38.7	< 0.0001
1,001 a 1,250 g	647	109	16.6	< 0.0001
1,251 a 1,500 g	759	62	8.0	< 0.005
1,501 a 1,750 g	868	45	5.0	< 0.0007
1,751 a 2,000 g	1,287	51	3.8	< 0.0001
2,001 a 2,500 g	5,110	70	1.3	< 0.0001
2,501 a 4,000 g	87,081	175	0.19	< 0.65
> 4,001 g	6,426	17	0.24	-

Cuadro 2. Principales causas de muerte neonatal (incluidas las pacientes referidas de otros estados)

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Proporción según la causa de muerte (%)</i>
Defecto congénito	322	30.7
Asfixia perinatal	140	13.3
Hemorragia intracraneal	129	12.3
Enfermedad de membrana hialina/ Síndrome de dificultad respiratoria	93	8.8
Neumotórax	89	8.4
Inmadurez	88	8.3
Hemorragia pulmonar	39	3.7
Septicemia tardía	29	2.7
Septicemia temprana	25	2.3
Neumonía intrauterina	24	2.2

peso al nacer: 90% menos de 2,500 g, 68% menos de 1,500 g y 47% menos de 1,000 g, y 73% con menos de 36 semanas de gestación (inmaduros o prematuros). No hubo diferencias significativas respecto del género. La relación muertes neonatales:fetales fue de 1.2:1. El 70% de las fetales ocurrió después de las 28 semanas de gestación y la tasa de muerte fetal fue de 7.2 por 1,000 nacimientos, 35% por debajo de la media nacional (11 por 1,000 nacimientos) en el año 2000.⁷ Se calcula que las muertes fetales intraparto en países desarrollados representan 10% de todas las muertes fetales (0.6 por 1,000 nacimientos), mientras que en los países en vías de desarrollo significan 24 a 37% (9 por 1,000 nacimientos); en el hospital de los autores, en el periodo de estudio, se estimó que la muerte fetal intraparto fue de 1.72 a 2.66 por 1,000 nacimientos, lo que equivale a entre 2.8 y 4.4 veces la esperada para países desarrollados, pero cinco veces menor a la de los no desarrollados.

La tasa de mortalidad perinatal fue de 14.58 por 1,000 nacimientos (figura 1), 30% por debajo de la media

**Figura 1.** Comparación de las tasas de mortalidad perinatal entre la media nacional, la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) núm. 23 y los países desarrollados, en el periodo de estudio.

nacional (22 por 1,000 nacimientos; para los países desarrollados es de 10 por 1,000 nacimientos).⁷ La tasa de muerte neonatal temprana fue de 7.42 por 1,000 nacidos vivos y la tardía de 1.6 por 1,000 nacidos vivos, 32 y 40% menores a la media nacional de 11 por 1,000 nacidos vivos y 4 por 1,000 nacidos vivos, respectivamente (figura 2),⁷ lo que hizo a la primera semana de vida el periodo más crítico para el neonato, y en la que ocurrió 81% de las muertes neonatales.

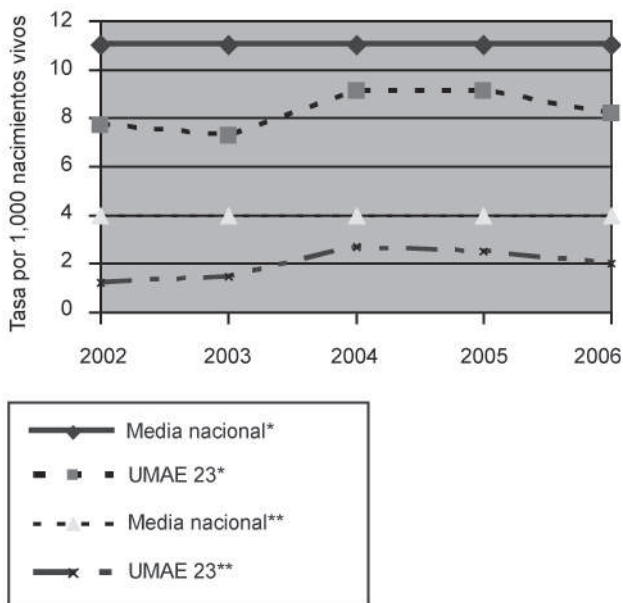


Figura 2. Comparación entre las tasas de muerte neonatal temprana (media 7.4 por 1,000 nacidos vivos) y tardía (media de 1.6 por 1,000 nacidos vivos) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) núm. 23 y la media nacional, respectivamente.
* Tasa de muerte neonatal temprana (0 a 6 días de vida).
** Tasa de muerte neonatal tardía (7 a 27 días de vida).

Cuando los neonatos se dividieron por subgrupos de peso (cada 250 a 300 g), se estableció una diferencia en las proporciones de mortalidad de los diferentes grupos, y se encontraron los siguientes porcentajes de muerte neonatal para cada grupo: 500 a 800 g, 70%; 801 a 1,000 g, 38% ($p < 0.0001$), diferente de la bibliografía internacional, en la que los grupos son de 1,000 g o menos y de 1001 a 1500 g.⁷ La diferencia en la proporción de muertes neonatales entre los diferentes subgrupos de bajo peso fue significativa ($p < 0.0001$, cuadro 1). Aunque esta variación define que la probabilidad de muerte en cada neonato varía según el peso al nacimiento, la individualización por subgrupos de peso constituye un excelente indicador pronóstico para evaluar

la supervivencia, pero difiere en cada hospital según las propias estadísticas y expectativas de vida.

Al igual que en otros informes, los defectos congénitos son una causa importante de muerte neonatal (34%); este estudio encontró 331 defunciones (3.1 por 1,000 nacimientos). En segundo lugar estuvo la asfixia perinatal, con 140 (1.3 por 1,000 nacidos vivos) y las siguientes seis causas (52%) se relacionan con la prematuridad (hemorragia intracraneana, enfermedad de membrana hialina, neumotórax, inmadurez, hemorragia pulmonar, septicemia). Estas estadísticas excluyen a las pacientes referidas de otros estados por complicaciones del embarazo, que representan 25% del total de las defunciones, y que si se incluyeran elevarían la tasa de mortalidad neonatal hasta 12 por 1,000 nacidos vivos y la perinatal hasta 15.33 por 1,000 nacimientos (cuadro 2).

La muerte neonatal ocurrió en más de 70% de los neonatos prematuros, en 90% de los con bajo peso al nacer y en más de 80% en los primeros siete días de vida, por lo que el mayor esfuerzo y los recursos diagnósticos y terapéuticos deben enfocarse a la prevención en estos grupos de pacientes. El pronóstico de muerte para los neonatos de bajo peso (< 2,500 g), pero sobre todo para los de menos de 2,000 g, no sólo constituye un excelente indicador, sino que demuestra que estadísticamente existe un amplio margen de seguridad para establecer el pronóstico de muerte o supervivencia al individualizar según el grupo de peso al nacimiento de cada neonato.

CONCLUSIONES

En el periodo de 2002 a 2006 las tasas de mortalidad fetal (7.2 por 1,000 nacimientos), neonatal temprana (7.42 por 1,000 nacidos vivos) y perinatal (14.58 por 1,000 nacimientos) estuvieron por debajo de la media nacional, pero por arriba de sus correspondientes en países desarrollados. Los dos factores que más se asociaron con mortalidad neonatal fueron los defectos congénitos y la prematuridad.

REFERENCIAS

1. Peller S. A proper definition for perinatal mortality. *Am J Public Health Nations Health* 1965;55:1005-11.
2. Vilchis NP, Gallardo GJ, Rivera RM, Ahued AJ. Mortalidad perinatal: una propuesta de análisis. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:510-20.

3. Aguilar BM, Méndez MG, Guevara AJ, Caballero LL. Mortalidad perinatal hospitalaria y su relación con la calidad de la atención prenatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43:215-20.
4. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud. Mortalidad perinatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61:442-53.
5. Lee I. Mortalidad perinatal en un hospital de segundo nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2003;41:31-36.
6. Salazar A. Mortalidad neonatal en un hospital general de zona. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2001;39:359-64.
7. WHO. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates 2006. Dirección URL: <http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf>.

Sociedad Internacional de Menopausia

12 Congreso Mundial de Menopausia

19 al 23 de mayo del 2008

Madrid, España

www.imsmadrid2008.com

Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología

Enrique Reyes Muñoz,* Nayeli Martínez Huerta,** Francisco Ibargüengoitia Ochoa,*** Samuel Vargas Trujillo,**** Víctor Vidal González****

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: las pacientes embarazadas tienen cinco veces más riesgo de trombosis venosa que las no embarazadas; se tratan principalmente con heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, inocuo para el feto.

Objetivo: conocer las características clínicas, el tratamiento y los resultados perinatales de pacientes con trombosis venosa profunda durante el embarazo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología.

Material y método: se revisaron los expedientes clínicos de pacientes embarazadas con diagnóstico de trombosis venosa profunda embarazo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de enero de 2000 a diciembre de 2005.

Resultados: se encontraron 45 pacientes embarazadas y con trombosis venosa profunda de 29.3 ± 6 años de edad; embarazos, 2.3 ± 1.2 , e índice de masa corporal, 27.3 ± 3.5 . Factores de riesgo: insuficiencia venosa periférica, 17 (37.8%); obesidad, 11 (24.4%); antecedente de trombosis venosa profunda, 10 (22.2%); síndrome antifosfolipídico, 2 (4.4%), y deficiencia de proteína S, 1 (2.2%). Diagnóstico por edad gestacional: primer trimestre, 10 (22%); segundo, 18 (40%); tercer, 15 (34%), y puerperio, 2 (4%). Miembro pélvico afectado: izquierdo, 32 (71%); derecho, 12 (27%), y bilateral, 1 (2%). El tratamiento inicial siempre fue con heparina no fraccionada, la prevención de recurrencia, con acenocumarina en 41 casos (93%) y heparina no fraccionada en 4 (7%). El término del embarazo fue, en promedio, 38.1 ± 2 semanas de gestación; la vía: cesárea 27 (60%) y parto, 18 (40%). El peso del recién nacido: $3,026 \pm 464$ g; Apgar menor de 6 en un caso. En cuatro casos hubo complicaciones derivadas del tratamiento (tres equimosis y epistaxis, y uno con hematuria macroscópica).

Conclusiones: el tratamiento adecuado y oportuno de la trombosis venosa profunda durante el embarazo previene las complicaciones tromboembólicas y, en general, se relaciona con resultados maternos y fetales satisfactorios.

Palabras clave: trombosis venosa profunda, embarazo, acenocumarina, heparina.

ABSTRACT

Background: Pregnant patients have five-fold venous thrombosis than no pregnant, and its therapy is mainly with non-fractionated and low molecular weight heparin.

Objective: To know clinical characteristics, treatment and perinatal results of deep venous thrombosis associated to pregnancy at Instituto Nacional de Perinatología.

Material and methods: Review of the files of patients with diagnosis, prenatal control, and resolution of deep venous thrombosis at Instituto Nacional de Perinatología.

Results: A total of 45 cases with deep venous thrombosis and pregnancy are described, with: age 29.3 ± 6 years; gestations, 2.3 ± 1.2 ; body mass index, 27.3 ± 3.5 . Risk factors: peripheral venous insufficiency, 17 (37.8%); obesity, 11 (24.4%); previous deep venous thrombosis, 10 (22.2%); antiphospholipid syndrome, 2 (4.4%); and protein S deficiency, 1 (2.2%). Diagnosis by gestational age: first trimester 10 (22%), second trimester 18 (40%), third trimester 15 (34%), and puerperium 2 (4%). Affected pelvic member: left, 32 (71%); right, 12 (27%); bilateral, 1 (2%). Initial treatment was always with non-fractionated heparin, and prevention of recurrence was made with acenocumarin in 41 cases (93%), and with non-fractionated heparin in 4 (7%). Resolution of pregnancy was 38.1 ± 2 weeks of gestation: vaginal delivery, 18 cases (40%); cesarean, 27 (60%). Weight at birth was $3,026 \pm 464$ g, with Apgar score < 6 in one case. In four cases there were four therapy-derived complications (3 with echymosis and epistaxis and 1 with macroscopic hematuria).

Conclusions: Timely and appropriate therapy of deep venous thrombosis during pregnancy prevents thromboembolic complications, and generally is associated to satisfactory maternal and fetal results.

Key words: deep venous thrombosis, pregnancy, acenocumarin, heparin.

RÉSUMÉ

Antécédents: les patientes en état de grossesse ont cinq fois plus le risque de thrombose veineuse que les patientes qui ne le sont pas et leur traitement est principalement d'héparine non fractionnée et de bas poids moléculaire, inoffensif pour le fœtus.

Objetivo: conocer las características clínicas, el tratamiento y los resultados perinatales de la trombosis venosa profunda asociada a la gestación en el Instituto Nacional de Perinatología.

Materiales y métodos: revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico, control prenatal y resolución de trombosis venosa profunda y gestación en el Instituto Nacional de Perinatología, desde enero 2000 hasta diciembre 2005.

Resultados: cuarenta y cinco casos de trombosis venosa profunda y gestación, con: edad, 29.3 ± 6 años; gestaciones, 2.3 ± 1.2 , y el índice de masa corporal, 27.3 ± 3.5 . Factores de riesgo: insuficiencia venosa periférica, 17 (37.8%); obesidad, 11 (24.4%); antecedente de trombosis venosa profunda, 10 (22.2%); síndrome de antifosfolípidos, 2 (4.4%), y deficiencia de proteína S, 1 (2.2%). Diagnóstico por edad gestacional: primer trimestre, 10 (22%); segundo, 18 (40%); tercero, 15 (34%) y parto de parto, 2 (4%). Membro pélvico afectado: izquierdo, 32 (71%); derecho, 12 (27%), y bilateral, 1 (2%). El tratamiento inicial siempre fue con heparina no fraccionada, la prevención de recurrencia, con acenocumarol en 41 (93%) y heparina no fraccionada en 4 (7%). La resolución de la gestación se dio en promedio 38.1 ± 2 semanas de gestación; la vía de resolución: cesárea, 27 (60%) y parto vaginal, 18 (40%). El peso del recién nacido: $3,026 \pm 464$ g; Apgar inferior a 6 en un caso. En cuatro casos hubo complicaciones derivadas del tratamiento (tres ecchimosos y epistaxis y uno con hematuria macroscópica).

Conclusiones: el tratamiento adecuado y oportuno de la trombosis venosa profunda durante la gestación previene complicaciones tromboembólicas y en general se relaciona con resultados maternos y fetales satisfactorios.

Palabras clave: trombosis venosa profunda, gestación, acenocumarol, heparina.

RESUMEN

Antecedentes: Las pacientes embarazadas tienen el riesgo de tener trombosis profunda (tromboflebitis), cinco veces mayor que las mujeres que no están embarazadas, y su tratamiento es, principalmente, con heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, inocuo para el feto.

Objetivo: Conocer las características clínicas, el tratamiento y los resultados perinatales de la trombosis venosa profunda asociada a la gestación en el Instituto Nacional de Perinatología.

Materiales y métodos: Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico, control prenatal y resolución de trombosis venosa profunda y gestación en el Instituto Nacional de Perinatología, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.

Resultados: Cuarenta y cinco casos de trombosis venosa profunda y gestación con: edad 29.3 ± 6 años; gestaciones, 2.3 ± 3.5 . Factores de riesgo: insuficiencia venosa crónica 17 (37.8%); obesidad 11 (24.4%); antecedente de trombosis venosa profunda 10 (22.2%); síndrome de antifosfolípidos 2 (4.4%), y deficiencia de proteínas S 1 (2.2%). Diagnóstico por edad gestacional: primer trimestre 10 (22%); segundo 18 (40%); tercero 15 (34%), y puerperio 2 (4%). Membro pélvico afectado: izquierdo 32 (71%); derecho 12 (27%), y bilateral 1 (2%). El tratamiento inicial siempre fue con heparina no fraccionada, la prevención de recurrencia, con acenocumarina en 41 (93%) y heparina no fraccionada en 4 (7%). La resolución de la gestación fue en promedio 38.1 ± 2 semanas de gestación; la vía de resolución: cesárea 27 (60%) y parto vaginal 18 (40%). El peso del recién nacido: $3,026 \pm 464$ g. En cuatro casos hubo complicaciones derivadas del tratamiento (tres equimosis y epistaxis, y una hematuria macroscópica).

Conclusiones: El tratamiento adecuado y oportuno de la trombosis venosa profunda durante la gestación previene complicaciones de tromboembolismo y en general se relaciona con resultados maternos y fetales satisfactorios.

Palabras clave: trombosis venosa profunda, gestación, acenocumarina, heparina.

* Residente de quinto año de biología de la reproducción humana.

** Residente de segundo año de ginecología y obstetricia.

*** Subdirector médico de ginecología y obstetricia.

**** Servicio de hematología.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Enrique Reyes Muñoz. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. E-mail: en_reyes@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Reyes ME, Martínez HN, Ibarquingoitia OF, Vargas TS, Vidal GV. Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):249-55.

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

La incidencia anual de trombosis venosa profunda es de 0.67 por 1,000 habitantes en la población general. El riesgo absoluto de la variante sintomática durante el embarazo es de 0.5 a 3 por 1,000 embarazos.^{1,2} Cada componente de la tríada de Virchow (estasis venosa, incremento de los factores de coagulación y lesión vascular) aparece durante el embarazo, por lo que en comparación con las no embarazadas, las que sí lo están tienen cinco veces más riesgo de trombosis venosa. La embolia pulmonar ocurre en casi 16% de las pacientes con trombosis venosa profunda sin tratamiento y, aun con tratamiento adecuado, 1 a 8% de las mujeres con embolia pulmonar fallece. Esta última es todavía la principal causa de mortalidad materna en países desarrollados.^{3,4}

El tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda aguda consiste fundamentalmente en la

administración de heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. Ninguna de estas representa riesgo de teratogénesis o hemorragia fetal debido a que no atraviesan la barrera placentaria.^{4,5} Las revisiones sistemáticas sugieren que estos fármacos son inocuos para el feto.^{3,6,7}

Como la trombosis venosa profunda durante el embarazo es poco frecuente, y se tienen pocos reportes en la población mexicana, se estima importante conocer su prevalencia, sus características clínicas, su tratamiento y sus resultados perinatales en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de pacientes embarazadas a quienes se diagnosticó o confirmó que tenían trombosis venosa profunda y que permanecieron e control prenatal de enero de 2000 a diciembre de 2005, en el Instituto Nacional de Perinatología.

En esta institución las pacientes con dicha afección se tratan en los servicios de obstetricia y hematología, con apego al protocolo de tratamiento descrito a continuación.⁸

El esquema de anticoagulación para las pacientes del estudio fue: ante los datos clínicos o la sospecha de trombosis venosa profunda, se hospitalizan y se inicia el tratamiento con heparinización total. Se obtienen los valores basales de los tiempos de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTPa), y la cuenta plaquetaria. Se administra un bolo de heparina no fraccionada en dosis única de 5,000 a 10,000 UI por vía intravenosa, seguido de infusión continua con dosis de 24,000 a 40,000 UI/día (1,000 a 1,600 UI por hora). El objetivo es lograr y mantener el TTPa entre 2 y 2.5 veces el valor basal. Los estudios de control (para TP y TTPa) se hacen cada 24 horas. Para establecer la actividad trombótica y el efecto fibrinolítico, las concentraciones séricas de los dímeros D se determinan cada dos días. En caso de complicaciones hemorrágicas o efecto excesivo de la heparina ($TTPa \geq 3.5$ veces el valor basal) se reduce la dosis de anticoagulante hasta obtener los valores deseados de TTPa. Aunque el fármaco de elección para revertir el efecto de la heparina es el sulfato de protamina (0.6 a 1 U/mL), su limitada disposición hace que se indique plasma fresco congelado como segunda opción si a pesar de las medidas la hemorragia persiste.

Una vez controlado el episodio agudo se mantiene la anticoagulación durante un mínimo de seis meses para evitar la recurrencia. En las primeras 12 semanas de embarazo se administra heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea (1 mg/kg cada 12 h). Entre las 12 y 37 semanas se administra acenocumarina de la siguiente manera: el día 0 se determina el TP basal y se indica una dosis inicial de 4 mg; el día 1 se administran 4 mg de acenocumarina y no se modifica la dosis de heparina a menos que haya cambios clínicos; el día 2 se administran 2 mg de acenocumarina y no se modifica la dosis de heparina; el día 3 se registra el TP control a las 08:00 h y se ajusta la dosis de acenocumarina con base en los siguientes criterios: si el TP tiene una INR (*International Normalized Proportion*, proporción internacional normalizada) dentro de los valores deseados (2 a 2.5) se repite la dosis de acenocumarina del día anterior (2 mg) y se suspende la heparina, si el TP tiene una INR menor de 2 la acenocumarina se incrementa en 1 mg y se mantiene la dosis de heparina (siempre y cuando no haya complicaciones hemorrágicas), si el TP control tiene una INR mayor de 2.5 se suspende de inmediato la heparina y se reduce la dosis de acenocumarina a 1 mg (día 3); el día 4 se administra la misma dosis que el día 3; el día 5 a las 08:00 h se efectúa el TP control y se reajusta la dosis de acuerdo con el esquema anterior. Al lograr la INR se continúa el tratamiento con acenocumarina para prevenir el tromboembolismo y la recurrencia de trombosis venosa profunda (7 a 11 mg semanales); por ejemplo, lunes y jueves se administran 2 mg, y el resto de la semana 1 mg/día para una dosis semanal de 9 mg, que puede variar según la sensibilidad de cada paciente.

A toda paciente a la que se administra acenocumarina se le monitorea el grado de anticoagulación en el servicio de hematología, con vigilancia clínica y determinación del TP y TTPa cada cuatro semanas.

En la mayoría de las pacientes el cambio de acenocumarina a heparina de bajo peso molecular se hace en forma ambulatoria, la primera se suspende a las 37 semanas de embarazo para iniciar la segunda (1 mg/kg SC cada 12 h) o heparina no fraccionada (5,000 UI SC cada 8 h).

En las pacientes que requieren alguna intervención quirúrgica antes del cambio de acenocumarina a heparina, se corrige el efecto anticoagulante con vitamina K (25 a 50 mg IV en mínimo 30 minutos y máximo 4 h) y controlan los tiempos de coagulación 30 minutos después de su aplicación.

También se recomiendan las siguientes medidas generales: evitar periodos prolongados de reposo y ejercitarse para mantener constante la circulación venosa profunda de las extremidades pélvicas, vendaje compresivo con medias elásticas, lubricación de la piel para evitar laceraciones, formación de úlceras cutáneas o ambas, y ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg VO) durante todo el embarazo y puerperio.

RESULTADOS

El total de nacimientos en el periodo estudiado fue de 33,909, se comprobaron 45 casos (0.13%) de trombosis venosa profunda y embarazo (1 en 753 nacimientos), con las siguientes características demográficas: edad, 29.3 ± 6 años; número de embarazos, 2.3 ± 1.2 (primer embarazo, 12 [27%]; segundo embarazo, 17 [38%]; embarazos múltiples, 16 [35%]), e índice de masa corporal, 27.3 ± 3.5 (cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas

Característica	Valor
Edad	29.3 ± 6 (17-41)
Embarazos	2.3 ± 1.2 (1-6)
Primero	12 (27%)
Segundo	17 (38%)
Múltiples	16 (35%)
Talla	156.8 ± 5.3 (145-167)
Peso	67.1 ± 9.7 (44-85)
Índice de masa corporal	27.3 ± 3.6 (20-36.7)
≤ 25	14 (31%)
26-29	20 (45%)
≥ 30	11 (24%)

Valores en media $\pm$ desviación estándar.

Los factores de riesgo identificados fueron: insuficiencia venosa periférica 17 (37.8%); obesidad 11 (24.4%); antecedente de trombosis venosa profunda 10 (22.2%); edad mayor de 35 años 9 (20%); síndrome antifosfolipídico 2 (4.4%), y deficiencia de proteína S 1 (2.2%; cuadro 2).

En 96% (43 de 45) el diagnóstico se hizo antes del parto con la siguiente frecuencia por edad gestacional: primer trimestre 10 (22%); segundo trimestre 18 (40%); tercer trimestre 15 (34%), y puerperio 2 (4%). El miem-

Cuadro 2. Factores de riesgo identificados en 45 casos de trombosis venosa profunda y embarazo

Factor de riesgo	n (%)
Insuficiencia venosa periférica	17 (37.8)
Obesidad	11 (24.4)
Antecedente de trombosis venosa profunda	10 (22.2)
Edad mayor de 35 años	9 (20)
Síndrome antifosfolipídico	2 (4.4)
Deficiencia de proteína S	1 (2.2)

bro pélvico afectado fue: izquierdo 32 (71%); derecho 12 (27%), y bilateral 1 (2%). En todos los casos se comprobó dolor y edema, hubo signo de Homans en 41 casos (91%), de Ollow en 34 (75.5%) e hipertermia en 28 (62%; cuadro 3).

Cuadro 3. Características clínicas de 45 casos de trombosis venosa profunda y embarazo

Característica	n (%)
Semanas de gestación	$17.8 \pm 8.4^*$
Periodo anteparto	43 (96)
Primer trimestre	10 (22)
Segundo trimestre	18 (40)
Tercer trimestre	15 (34)
Puerperio	2 (4)
Miembro pélvico izquierdo	32 (71)
Miembro pélvico derecho	12 (27)
Bilateral	1 (2)
Dolor y edema	45 (100)
Signo de Homans	41 (91)
Signo de Ollow	34 (75.5)
Hipertermia	28 (62)

* Media y desviación estándar.

En todos los casos el tratamiento inicial fue con heparina no fraccionada, y los días de estancia hospitalaria durante el episodio agudo fueron, en promedio, 6.1 ± 1.8 ; la prevención de recurrencia de trombosis venosa profunda se hizo con acenocumarina en 41 casos (93%) y con heparina no fraccionada en cuatro (7%), estos últimos debido a que se encontraban cerca del término. La dosis semanal promedio de acenocumarina fue de 11.8 ± 2.6 mg y la INR promedio fue de 2.3 ± 0.6 .

Las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento anticoagulante fueron: un caso de hematuria macroscópica con dosis semanal de 11 mg de acenocumarina (TP: 49.4, INR: 4.8), un caso de equimosis y epistaxis al tercer día de la impregnación con acenocumarina (TP: 5, INR: 5.36; 4.4%); dos casos (4.4%) más fueron referidos

por las pacientes y no se logró comprobar el episodio hemorrágico; sin embargo, la INR control estaba elevada; un caso de equimosis y epistaxis ocasional con dosis semanal de 10 mg (TP: 75.8, INR: 6.35) que se ajustó a 7 mg semanales, y otro caso de petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragia, con dosis semanal de 10 mg (TP: 60.8, INR: 5.1) que se ajustó a 9 mg, ambos en forma ambulatoria.

Los resultados perinatales (cuadro 4) fueron: término del embarazo en promedio a las 38.1 ± 2 semanas; 43 casos (95.5%) llegaron a término y sólo hubo dos nacimientos pretérmino (uno a la semana 32 por isoimmunización y otro a la semana 29 por preeclampsia grave); 27 (60%) cesáreas y 18 (40%) partos. Se indicó cesárea por preeclampsia grave (7), desproporción cefalopélvica (4), iterativa (5), pérdida del bienestar fetal (3), electiva (3), presentación pélvica (2), desprendimiento de placenta normoinsera (1) y retraso del crecimiento intrauterino (1). El tiempo de hospitalización luego de su control fue de 3.4 ± 1.3 días. El peso del recién nacido fue de $3,026 \pm 464$ g, Capurro de 39 ± 2.5 semanas y Apgar menor de 6 en un caso. No hubo embriopatía por cumarínicos en los recién nacidos.

Cuadro 4. Resultados perinatales de 45 casos de trombosis venosa profunda y embarazo

Resultado	n (%)
Término (semanas de embarazo)	$38.1 \pm 2^*$
≥ 37	43 (95.6)
< 37	2 (4.4)
Vía de nacimiento	
Cesárea	27 (60)
Parto	18 (40)
Peso del recién nacido (g)	$3,026 \pm 464^*$
Capurro (semanas de embarazo)	$39 \pm 2.5^*$
Apgar menor de 6	1 (2)

* Media y desviación estándar.

DISCUSIÓN

El *American College of Thorax* recomienda, para las pacientes embarazadas que no reciben anticoagulantes a largo plazo con un evento aislado de trombosis venosa profunda, la profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular o no fraccionada o, bien, vigilancia clínica más anticoagulantes en el posparto. En caso de que la paciente tenga un factor de riesgo adicional (por

ejemplo, obesidad, trombofilia) se sugiere la profilaxis con anticoagulación ante y posparto.^{3,4}

En el Reino Unido, Estados Unidos, Canadá y Australia el anticoagulante oral más prescrito es la warfarina, y en Europa, la acenocumarina.⁹ En el Instituto Nacional de Perinatología sólo se administra la acenocumarina entre las 12 y 37 semanas de gestación.⁸

La acenocumarina es un antagonista de la vitamina K que inhibe la formación de los factores II, VII, IX y X. Se diferencia de la warfarina en que su vida media en la sangre es de 8 a 10 horas, en comparación con 36 a 42 horas para la última, lo que explica el lapso que tarda en normalizarse el tiempo de protrombina tras la supresión del fármaco (más corto para la acenocumarina) y supone un tratamiento más sencillo.⁹

Los anticoagulantes orales aún son el tratamiento de primera línea para las pacientes embarazadas con cardiopatía valvular, en quienes la heparina de bajo peso molecular no produce un efecto satisfactorio.^{1,3,4}

La prevalencia de trombosis venosa profunda durante el embarazo en este trabajo fue de 0.13% (uno por cada 753 nacimientos), muy superior a lo reportado por Gherman y su equipo (0.06%)¹⁰ uno por 1,627 nacimientos. Esta diferencia puede atribuirse a que el Instituto Nacional de Perinatología es una institución de referencia cuya prevalencia no representa la de hospitales de ginecoobstetricia que atienden población abierta. Los datos clínicos también difieren, pues Gherman y colaboradores, en 127 casos de trombosis venosa profunda confirmados mediante ultrasonografía Doppler, pletismografía o venografía, reportaron dolor en 90.6%, edema en 79.5%, hiperemia en 27.6%, signo de Ollow en 76.6% y signo de Homans en 46%.¹⁰

En el presente trabajo el miembro pélvico izquierdo se afectó en 32 casos (71%) y el derecho en 13 (29%), información diferente a la de la bibliografía: 90% en el miembro pélvico izquierdo y 10% en el derecho, y la mayor frecuencia en el lado izquierdo puede explicarse por el efecto de compresión que la arteria ilíaca derecha ocasiona sobre la vena ilíaca izquierda en el sitio en que ambas se cruzan.¹¹

Los principales factores de riesgo identificados fueron: insuficiencia venosa periférica 17 casos (37.8%); obesidad 11 (24.4%); antecedente de trombosis venosa profunda 10 (22.2%), y síndrome antifosfolipídico 2 (4.4%). James y su grupo¹² reportan que los principales factores de riesgo de tromboembolismo venoso son: enfer-

medad cardíaca (OR: 7.1; 6.2-8.3), trombofilia (OR: 51.8, 38.7-69.2), antecedente de trombosis (OR 24.8, 17.1-36), síndrome antifosfolipídico (OR: 15.8, 10.9-22.8), anemia de células falciformes (OR 6.7, 4.4-10.1), lupus (OR: 8.7, 5.8-13.0), obesidad (OR: 4.4, 3.4-5.7) y tabaquismo (OR: 1.7, 1.4-2.1). En el Instituto Nacional de Perinatología las pacientes con enfermedad valvular cardíaca, prótesis valvular, trombofilias, síndrome antifosfolipídico y antecedente de trombosis venosa, entre otras, se anticoagulan con heparina de bajo peso molecular, acenocumarina o ambos, como parte de la tromboprolifaxis, desde el momento en que ingresan a control prenatal, lo que puede explicar el que no existan casos de trombosis venosa profunda en pacientes con cardiopatía valvular. Los casos de síndrome antifosfolipídico y deficiencia de proteína S se diagnostican durante el protocolo de estudio; sin embargo, en las pacientes con insuficiencia venosa periférica u obesidad sólo se sugieren las medidas generales: antiagregantes plaquetarios durante todo el embarazo y heparina de bajo peso molecular en el puerperio inmediato.⁸

Los resultados perinatales no difieren de lo que encontraron Witlin y colaboradores, que en 32 casos de trombosis venosa profunda y embarazo reportan edad gestacional con término a las 37.4 ± 6.6 semanas, con peso del recién nacido de $3,257 \pm 458$ g; sin embargo, la vía sí difiere considerablemente: 18% de nacimientos por vía abdominal contra 61% en el presente estudio,¹³ si bien las indicaciones de cesárea fueron exclusivamente obstétricas y no relacionadas con el tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta y pueden ocasionar embriopatía, que se distingue por anomalías del sistema nervioso central, hemorragia fetal y síndrome de warfarina, que consiste en hipoplasia nasal, moteado de epífisis o ambas y que sólo se reporta con exposición durante la segunda mitad del primer trimestre (principalmente las semanas 6 a 10).^{7,14} En un estudio prospectivo de 72 embarazos de pacientes con enfermedad cardíaca valvular, esta embriopatía se encontró en 20 fetos expuestos a warfarina entre las 6 y 12 semanas de gestación, pero no en 19 pacientes en quienes se sustituyó la warfarina por heparina no fraccionada durante el mismo periodo,^{7,13} lo que coincide con los resultados reportados en los que no se comprobó embriopatía en los recién nacidos de 41 pacientes que recibían acenocumarina.¹⁵

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas consistió en hospitalización para dos casos, con suspensión de la dosis durante un día y reducción de 1 y 3 mg, respectivamente; otros dos se trataron de forma ambulatoria debido a que al momento de la consulta no tenían datos de síndrome hemorrágico y habían suspendido el tratamiento sólo se ajustó la dosis.

La lactancia materna no se contraindica en pacientes que reciben acenocumarina en el puerperio, pues sólo se excreta 5% de la dosis a través de la leche humana.¹⁶

CONCLUSIONES

El tratamiento adecuado y oportuno de la trombosis venosa profunda durante el embarazo previene las complicaciones tromboembólicas y, en general, se asocia con resultados maternos y fetales satisfactorios. Si bien la heparina de bajo peso molecular se perfila como el tratamiento de elección para prevenir recurrencia de trombosis venosa profunda, en el Instituto Nacional de Perinatología se dificulta su empleo, principalmente por su costo, y la heparina no fraccionada y la acenocumarina aún son una alternativa de tratamiento para estas pacientes.

REFERENCIAS

1. ACOG practice bulletin No. 54. Thromboembolism in pregnancy. ACOG: Washington, 2000.
2. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 2006;175(9):1087-92.
3. Robertson L, Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(2):113-6.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S-644S.
5. McColl MD, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for the prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(5):371-5.
6. Greer IA. The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(6):569-75.
7. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quéré I, Marés P. Monitoring the effects and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33(3):397-411.
8. Anticoagulantes en el estado grávido puerperal. En: Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología. México: Marketing y Publicidad de México, 2003;pp:19-29.
9. Martínez BF. Controversias en el uso y control del tratamiento anticoagulante oral. *Hematol* 2002;85:S3-S8.

10. Gherman RB, Goodwin M, Leung B, Byrne JD, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1):730-4.
11. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67(5):519-20.
12. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5.
13. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, Van Hook JW, Sibai BM. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1118-21.
14. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(1):59-69.
15. Reyes ME, Martínez HN, Vargas TS, Neri MC. Resultados perinatales en pacientes con trombosis venosa profunda y embarazo tratadas con acenocumarina. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:S119-20.
16. Romero NL, Belmont GA, Vidal GV. Concentraciones de acenocumarina en el plasma y la leche de madres anticoaguladas durante el puerperio. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:550-60.

Evaluación de la fuerza de las contracciones uterinas

La evaluación de la fuerza desarrollada por la contracción uterina puede efectuarse por distintos procedimientos.

Puede evaluarse la fuerza necesaria para romper las membranas.

Sabemos que la ruptura de éstas acontece cuando el cuello ofrece una abertura de unos 10 centímetros de diámetro; basta, pues, averiguar qué fuerza se necesita para romper las membranas tensas sobre un tubo de 10 centímetros de diámetro. Duncan y Tardieu observaron que era necesaria una fuerza de 15 a 20 kilogramos.

Otro procedimiento, imaginado por Schatz en 1872, empleado luego por Poulet y Polaillo, consiste en introducir en la cavidad uterina un globo de caucho, el cual se une a un manómetro; así se encuentra en el momento de las contracciones una presión de 220 milímetros de mercurio, que corresponde a una fuerza de 25 kilogramos.

Un tercer método, utilizado por Fochier, calcula la fuerza necesaria para detener la progresión de la cabeza: esta fuerza se evalúa en 25 kilogramos.

Según estas investigaciones, en el parto normal la fuerza oscila entre 5 y 15 kilogramos.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:114.

Análisis comparativo de la tasa de embarazo-ovocitos capturados en un programa de fertilización *in vitro*

Alberto Kably Ambe,* Sergio Estévez González,* Esperanza Carballo Mondragón,*
Leonor Durán Monterrosas*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: desde que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se usa como técnica de reproducción asistida habitual se intenta elevar su tasa de éxito. Una manera es tener más óvulos maduros de buena calidad para fertilizarlos y de dos a tres embriones de buena calidad para transferir.

Objetivo: establecer si existe una cantidad de ovocitos capturados que se relacione con la tasa de embarazo en fertilización *in vitro*.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo y descriptivo. Se analizaron 172 pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro*, todas con hiperestimulación ovárica controlada con FSH recombinante y tratamiento flexible multidosis con antagonistas. Las pacientes se dividieron en grupos según la cantidad de óvulos capturados y se correlacionaron con la tasa de fertilización y embarazo por transferencia.

Resultados: no hubo diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad, índice de masa corporal, calidad de ovocitos capturados, cantidad de células embrionarias ni con la hormona luteinizante o el estradiol basal. El grupo 3 tuvo la mayor tasa de embarazo (64.29%), a pesar de que en el 5 (más de 20 óvulos capturados) se transfirieron más embriones (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). En cuanto a la dosis de la hormona foliculoestimulante recombinante empleada, fue mayor en el grupo 1 (de 1 a 5 óvulos capturados) con diferencia significativa en relación con el grupo 3 ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0.01$).

Conclusiones: la probabilidad de lograr un embarazo es mayor cuando se capturan de 11 a 15 óvulos.

Palabras clave: fertilización *in vitro*, ovocitos, embriones.

ABSTRACT

Background: Since *in vitro* fertilization/embryo transfer is used as a common assisted reproductive technique there have been attempts to increase its success rate. One way is to obtain more good quality mature ovules to fertilize them, and two to three good quality embryos to transfer.

Objective: To determine if the number of retrieved oocytes is related with the pregnancy rate in IVF-ET.

Patients and methods: Reproductive and descriptive study; 172 patients in the IVF program were included. Whole patients had ovary stimulation with FSHr and antagonist multidose protocol. Five study groups were considered depending on the oocyte number retrieved. Data were analyzed and correlated with fertilization and pregnancy rate.

Results: There were no statistical differences among age, body mass index, percentage of mature oocyte, fertilization rate, embryo cell stage or basal levels of LH and Estradiol. Group three showed the highest pregnancy rate (64.29%) nevertheless group five had major number of embryo transferred (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). According to FSH doses given, group one had statistical difference related to group three, with higher dose (54.1 vs 62.1). According to previous studies, related to the number of oocyte retrieved, the possibility of pregnancy is higher with more than 13 oocytes retrieved (OR: 0.9 IC 95%: 0.4 -1.7).

Conclusions: Pregnancy rate is higher when ten to fifteen oocytes were retrieved.

Key words: *in vitro* fertilization, oocytes, embryo.

* Centro Especializado para la Atención de la Mujer.
Hospital Ángeles de las Lomas, Unidad de Reproducción Asistida.

Correspondencia: Dr. Alberto Kably Ambe. Hospital Ángeles de las Lomas. Avenida Vialidad de la Barranca s/n, 240, colonia Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de Mexico, CP 52763. E-mail: cepam@infosel.net.mx

Recibido: julio, 2007. Aprobado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Kably AA, Estévez GS, Carballo ME, Durán ML. Análisis comparativo de la tasa de embarazo-ovocitos capturados en un programa de fertilización *in vitro* (FIV-TE). Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):256-60.

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

RÉSUMÉ

Antécédents: depuis que la fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons est employée comme technique fréquente de reproduction assistée on a essayé d'augmenter son taux de réussite. Une manière est celle d'avoir plus d'ovules mûrs de bonne qualité pour les fertiliser et de 2 à 3 embryons de bonne qualité pour les transférer.

Objectif: établir s'il existe une quantité d'ovocytes capturés liée au taux de grossesse dans fertilisation *in vitro*.

Patients et méthodes: on a fait une étude rétrospective, descriptive auprès de 172 patientes accueillies au programme fertilisation *in vitro*, toutes avec hyperstimulation ovarienne contrôlée avec hormone folliculo-stimulante recombinante et traitement flexible multidose avec antagonistes. On les a classées dans des groupes selon la quantité d'ovules capturés et on les a soumises à une corrélation avec le taux de fertilisation et grossesse par transfert.

Résultats: il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en relation avec l'âge, IMC, qualité d'ovocytes capturés, quantité de cellules embryonnaires no hormone lutéinisante ou oestradiol basal. Le groupe 3 a eu le plus grand taux de grossesse (64.29%) même si dans le groupe 5 on a transféré plus d'embryons (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). Quant au dosage de FSHr employé, il a été supérieur dans le groupe 1 avec différence significative en relation avec le groupe 3 ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0.01$).

Conclusions: cette étude a montré que la probabilité de réussir une grossesse est supérieure lorsque l'on capture de 11 à 15 ovules.

Mots-clés: fertilisation *in vitro*, ovocytes, embryons.

RESUMO

Antecedentes: Desde de que a fertilização *in vitro* com transferência de embriões é usada como técnica de reprodução assistida habitual se tentou incrementar sua taxa de êxito. Uma maneira é ter mais óvulos maduros de boa qualidade para fertilizá-los e de 2 a 3 embriões de boa qualidade para transferir.

Objetivo: Estabelecer se existe uma quantidade de ovócitos capturados que se relacione com a taxa de gravidez em fertilização *in vitro*.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo. Foram analisadas 172 pacientes que ingressaram ao programa de fertilização *in vitro*, todas com hiperestimulação ovariana controlada com hormônio foliculo estimulante recombinante e tratamento flexível multidoses com antagonistas. Dividiu-se em grupos segundo a quantidade de óvulos capturados e foi correlacionado com a taxa de fertilização e gestação por transferência.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa em relação com a idade, IMC, qualidade de ovócitos capturados, quantidade de células embrionárias nem hormônio luteinizante ou estradiol basal. O grupo 3 teve a maior taxa de gestação (64,29%) apesar de que em 5 foram transferidos mais embriões ($2,97 \pm 0,54$ vs $3,17 \pm 0,45$, $p = 0,21$). Enquanto a dose de FSHr empregada, foi maior no grupo 1 com diferença significativa em relação aos do grupo 3 ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0,01$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que a probabilidade de conseguir uma gravidez é maior quando capturam de 11 a 15 óvulos.

Palavras chave: fertilização *in vitro*, ovócitos, embriões.

Desde que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se indica como técnica de reproducción asistida se intenta elevar su tasa de éxito.¹ Una de las principales formas de aumentar la tasa de embarazo es obtener más óvulos maduros de buena calidad para fertilizarlos y de dos a tres embriones de buena calidad para transferir. Para lograrlo se incrementó la dosis de gonadotropinas administradas, pero este incremento de óvulos condiciona las principales complicaciones del procedimiento, como: el síndrome de hiperestimulación ovárica y, al haber más embriones para transferir, embarazo múltiple. También ocasiona concentraciones suprafisiológicas de estradiol sérico, un factor de mal pronóstico para lograr el embarazo.²⁻⁴

En la bibliografía sólo existe un reporte relacionado con la cantidad ideal de ovocitos a capturar durante el primer ciclo de fertilización *in vitro*: 13 para elevar la tasa de embarazo;⁵ sin embargo, no se aclara si son los óvulos capturados con mayor frecuencia en la población estudiada, lo que genera un sesgo importante en el estudio.

Como opción para obtener más ovocitos sin elevar la dosis de gonadotropinas administradas y de estradiol sérico se crearon los antagonistas, con los que sólo se redujo el síndrome de hiperestimulación ovárica pero no se elevó la tasa de embarazo.⁶⁻⁸

OBJETIVO

Establecer si existe una cantidad de ovocitos capturados que se relacione con la tasa de embarazo en el procedimiento de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, y demostrar si la obtención de 13 o más óvulos durante la captura se relaciona con una mejor tasa de embarazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de las pacientes del Centro Especializado para la Atención de la Mujer que ingresaron al programa de fertilización *in vitro* (1 de enero a 31 de diciembre, 2006) con protocolo de antagonistas.

Las pacientes se agruparon según la cantidad de ovocitos capturados (cuadro 1). Se subdividieron en dos grupos: grupo 1, menos de 13 óvulos, y grupo 2, 13 o más, y se correlacionaron con la tasa de embarazo por ciclo y por transferencia.

Cuadro 1. Grupos de pacientes

Grupo	Ovocitos capturados	Casos
1	1 a 5	41
2	6 a 10	44
3	11 a 15	38
4	16 a 20	26
5	Más de 20	23

El protocolo de estimulación se realizó de la siguiente manera:

Todas las pacientes recibieron anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol 0.03 mg y levonogestrel 0.15 mg), ácido fólico (4 mg c/24 h) y ácido acetilsalicílico (98 mg c/24 h) durante el ciclo previo a la estimulación ovárica. Se inició la estimulación ovárica al tercer día del ciclo menstrual con hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr), a dosis de 200 a 300 UI cada 24 h por vía subcutánea. Para controlar el ciclo se hizo seguimiento folicular y determinación sérica de hormona luteinizante y estradiol los días 3, 7, 10 y 11 o 12 del ciclo. Como antagonista se administró Ganirelix en multidosis flexible, y se aplicaron 0.25 mg diariamente por vía subcutánea con inicio los días 6, 7 u 8 del ciclo al observar dos o más folículos mayores de 12 mm durante el seguimiento folicular. Para inducir la ovulación se aplicó gonadotropina coriónica humana (hCG) por vía subcutánea, 10,000 UI al tener dos o más folículos de 18 mm o más. La captura de ovocitos se realizó por vía endovaginal 34 horas después de la aplicación de la hCG, con guía ultrasonográfica y bajo sedación general endovenosa.

Se cuantificaron los ovocitos y se reportó el porcentaje de los mismos en metafase II. Para evaluar la calidad ovocitaria se tuvieron en cuenta las siguientes estructuras: zona pelúcida, espacio perivitelino, calidad del citoplasma y características del cuerpo polar (cuadro 2). A cada una de estas variables se le asignó la siguiente calificación arbitraria: 1, cuando fue excelente; 2, bueno; 3, regular, y 4, degenerado, y el promedio de calidad de cada ovocito se obtuvo al dividir el resultado entre cuatro. Así, un ovocito excelente (4) obtuvo una calificación de uno, mientras que

Cuadro 2. Método de obtención del índice en la calidad de la cohorte ovocitaria

Ovocito	1	2	3	4
Estado de maduración	MII	MII	MII	MII
Zona pelúcida	2	1.5	2	1.5
Espacio perivitelino	1.5	1	1	1.5
Citoplasma	3	1.5	1.5	1
Cuerpo polar	2	1	1.5	3
Promedio/ovocito	2.13	1.25	1.5	1.75
Calidad de la cohorte				1.66

uno degenerado fue calificado con 16, que dividido entre 4 resulta 4. De esta forma los ovocitos con calificación cercana a uno fueron los de mejor calidad, y se tomó como parámetro de buena calidad si este resultado fue menor de 1.5 (cuadro 3). Esta clasificación fue creada en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer y se encuentra pendiente su publicación.

Los ovocitos capturados y embriones a transferir los calificó el embriólogo.

El soporte de la fase lútea inició al día siguiente de la captura con progesterona intramuscular de 100 mg por la mañana, y vaginal 200 mg por la noche. El diagnóstico de embarazo se realizó por medio de la determinación sérica cuantitativa de hCG fracción β 14 días después de la transferencia embrionaria y se confirmó con ultrasonido endovaginal.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel de Microsoft Windows. Para el análisis clínico metodológico relacionado con un estudio previo en la bibliografía se realizó un estudio retrospectivo por medio de casos y controles con el programa EBM calculador versión 1.1.

RESULTADOS

Entre los grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto de las características demográficas, como edad e índice de masa corporal, ni de las concentraciones de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante o estradiol basal (figuras 1 y 2).

Tampoco se observó diferencia estadística significativa al comparar la calidad de los ovocitos capturados, ni en el porcentaje de madurez de los mismos (cuadro 3).

En relación con la tasa de embarazo según la cantidad de óvulos capturados, el grupo 3 tuvo la mayor (64.29%),

Cuadro 3. Calidad de los ovocitos obtenidos en el índice CEPAM y porcentaje de ovocitos

Grupo	Calidad de los ovocitos capturados	Ovocitos en metafase II
1	1.54 ± 0.48	72.93 ± 27.07
2	1.55 ± 0.27	65.85 ± 22.38
3	1.46 ± 0.2	65.95 ± 18.09
4	1.56 ± 0.21	67.23 ± 15.43
5	1.62 ± 0.45	58.59 ± 18.99

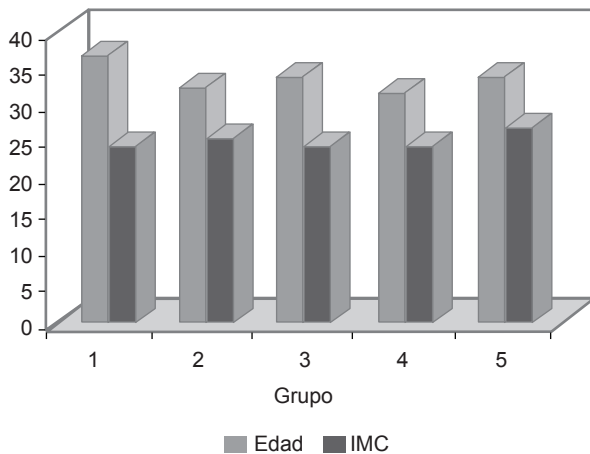


Figura 1. Características relacionadas con la respuesta a la estimulación ovárica (edad en años)

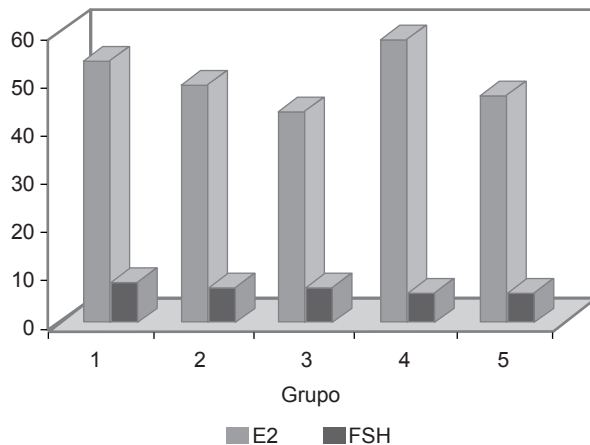


Figura 2. Concentraciones hormonales basales (día 3 del ciclo menstrual; FSH en UI/mL, estradiol en pg/dL).

a pesar de que en el grupo 5 se transfirieron más embriones (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$; figura 3). La dosis de hormona foliculoestimulante recombinante administrada

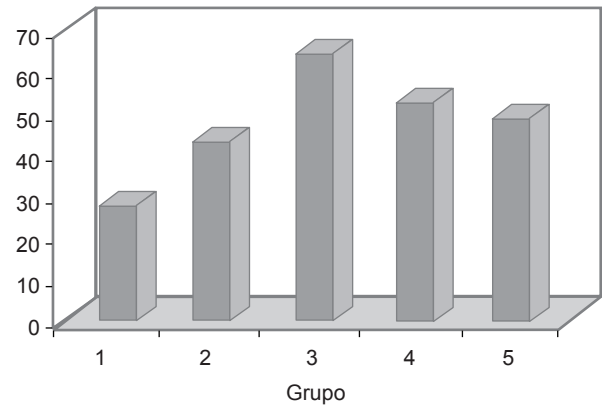


Figura 3. Tasa de embarazo por transferencia según la cantidad de óvulos capturados.

fue mayor en el grupo 1; sin embargo, estadísticamente no mostró diferencia significativa respecto del grupo 3, el de mayor tasa de embarazo ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0.01$).

A mayor dosis menor cantidad de ovocitos capturados, aunque las concentraciones séricas basales de FSH y estradiol fueron significativamente diferentes entre los grupos: 7.1 vs 5.8 y 47.8 vs 55 , respectivamente, por lo que fue imposible predecir la baja respuesta de estas pacientes.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la probabilidad de lograr un embarazo aumenta cuando se capturan de 11 a 15 ovocitos. En la mayoría de los casos se capturaron menos de ocho.

Aun cuando no hubo criterios para considerar que las pacientes del grupo 1 respondieron mal al tratamiento, su respuesta no fue buena y se requirió elevar la cantidad de hormona foliculoestimulante, por lo que fue el grupo con menos ovocitos capturados.

La bibliografía informa que cada folículo maduro corresponde aproximadamente a 300 pg/dL de estradiol sérico el día de la administración de la hCG. En las pacientes con mayor concentración de estradiol, respecto de la cantidad de ovocitos capturados, la tasa de embarazos fue mayor. Por lo anterior, puede concluirse que la adecuada producción de estradiol no repercutirá en la calidad o el grado de madurez de los óvulos capturados, pero es un buen factor pronóstico para la preparación endometrial al elevar el porcentaje de implantación y, por lo tanto, la tasa de embarazo. Las concentraciones excesivas de es-

tradiol suprafisiológico, como en el caso de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica, ocasionan el efecto contrario, pero no afectan la calidad del óvulo; hecho demostrado en un estudio con donadoras de óvulos.⁹ Aquí se observó que una concentración de estradiol sérico adecuada con la cantidad de ovocitos capturados es un buen factor de predicción de embarazo para las pacientes con fertilización *in vitro*.

Para comprobar los resultados de este trabajo con lo reportado en la bibliografía se realizó un análisis estadístico de casos y controles, según se hubieran capturado 13 o más óvulos, y se demostró que la probabilidad de lograr el embarazo fue prácticamente de uno más cuando se capturaron 13 o más ovocitos (OR: 0.9 IC 95%: 0.4-1.7). En la reserva ovárica de estos nuevos grupos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa.

A treinta años de que se instrumentaron las técnicas de reproducción asistida, el propósito común en todo el mundo es reducir los principales riesgos del procedimiento, como el síndrome de hiperestimulación y el embarazo múltiple. Por eso se tiende a utilizar una dosis menor de gonadotropinas para capturar menos óvulos y, por lo tanto, transferir menos embriones. Sin embargo, la cantidad de ovocitos a capturar se relaciona con el tipo de paciente y el porcentaje de fertilización y supervivencia del centro en el que se atiende y, probablemente, con la concentración de estradiol sérico necesario para la implantación.

REFERENCIAS

1. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. ASRM/SART registry 1999 results. *Fertil Steril* 2002;78:918-31.
2. Gurgan T, Urman B, Yarali H, Duran HE. Follicle-estimating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization using a flare-up protocol. *Fertil Steril* 1994;61:880-5.
3. Ruiz AJ, Carballo ME, Durán ML, Kably AA. Variables determinantes del éxito en la reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2006;73:137-44.
4. Kably AA, Ruiz AJ, Carballo ME, Durán ML. Valor de las características morfológicas del cuerpo polar como factor de predicción del desarrollo embrionario. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:637-44.
5. Van der Gast MH, Eijkemans MJC, Van der Net J, Boer EJ, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reproductive Bio Medicine Online* 2006;13:476-80.
6. Weissman A, Ravhon A, Biran G, Levin D, et al. Follicular growth and development under continuous gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril* 2007, article in press.
7. Schoolcraft W, Surrey E, Minjarez D, Stevens J, et al. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2007, article in press.
8. Kolibianakis E, Albano C, Kahn J, Camus M, et al. Exposure to high levels hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:873-80.
9. Peña J, Chang P, Chan L, Zeitoun K, et al. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17:83-87.

Huevo del quinto y sexto meses. Estadio fetal

El huevo tiende más y más a adoptar el estado definitivo que caracteriza el huevo a término.

Las dos caducas, verdadera y refleja, se aproximan y se sueldan a partir de los cuatro meses y medio aproximadamente.

La placenta ha adquirido gran desarrollo; tres membranas envuelven la cavidad del huevo, y son, de dentro a fuera: amnios, corion y caduca.

El cuello uterino está obturado por un tapón mucoso.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:19.

Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México

Alberto de Lago Acosta,* Miguel Gerardo Parada Tapia,** Joel Somera Iturbide***

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: en México se carece de información epidemiológica precisa de la prevalencia de osteoporosis; sin embargo, se estima que 24.5 millones de individuos están en riesgo o ya padecen la enfermedad.

Objetivo: mostrar la prevalencia de osteoporosis en un grupo de población abierta de diferentes zonas de la Ciudad de México.

Pacientes y método: estudio retrospectivo, transversal y abierto efectuado con la información de una base datos densitométricos óseos obtenidos de 5,924 pacientes.

Resultados: la densitometría demostró que 17.9% padece osteoporosis (79.8 mujeres y 20.1% hombres), 34.5% osteopenia (76.1 mujeres y 23.8% hombres) y 47.4% tuvieron huesos normales (75.8% mujeres y 24.1% hombres).

Conclusiones: puesto que las alteraciones de la densidad mineral ósea se incrementan de manera exponencial con la edad, el índice de osteopenia y osteoporosis es muy alto después de los 40 años; por ello deben considerarse el diseño de programas preventivos para grupos jóvenes y hacer densitometrías a hombres y a mujeres a partir de los 30 años de edad.

Palabras clave: osteoporosis, osteopenia, población abierta, densitometría.

ABSTRACT

Background: In Mexico there isn't accurate epidemiologic information of osteoporosis prevalence, however it is estimated that 24.5 million people are at risk or suffer it yet.

Objective: To show prevalence of osteoporosis in open population of several areas of Mexico City.

Patients and method: Retrospective, transversal and open study at an osseous densitometric data base information from 5,924 patients.

Results: Densitometry evidence that 17.9% suffer osteoporosis (79.8 female and 20.1% male), 34.5% osteopeny (76.1 female and 23.8 female), and 47.4% had normal bones (75.8% female and 24.1% female).

Conclusions: Since osseous mineral density changes exponentially increases with age, osteopenic and osteoporosis index is very high after 40 years old; due to that there must be considered preventative programs for young groups, and to practice densitometries to 30 year old men and women.

Key words: osteoporosis, osteopenia, open population, densitometry.

RÉSUMÉ

Antécédents: au Mexique on manque d'information épidémiologique exacte sur la prévalence d'ostéoporose; toutefois, on estime que 24.5 millions d'individus sont en risque de la maladie ou en souffrent déjà.

Objectif: montrer la prévalence d'ostéoporose dans un groupe de population ouverte de différentes zones de la Ville de Mexico.

Patients et méthode: étude rétrospective, transversale et ouverte réalisée avec l'information d'une base de données densitométriques osseuses obtenues auprès de 5,924 patients.

Résultats: la densitométrie a montré que 17.9% souffre ostéoporose (79.8% femmes et 20.1% hommes), 34% ostéopénie (76.1% femmes et 23.8% hommes) et 47.4% ont eu des os normaux (75.8% femmes et 24.1% hommes).

Conclusions: puisque les altérations de la densité minérale osseuse augmentent de manière exponentielle avec l'âge, l'indice d'ostéopénie et ostéoporose est très haut après les 40 ans ; pour cela on doit considérer le dessin de programmes préventifs pour des groupes de jeunes et faire des densitométries auprès des hommes et des femmes à partir de l'âge de 30 ans.

Mots-clés: ostéoporose, ostéopénie, population ouverte, densitométrie.

RESUMO

Antecedentes: O México é carecido de informação epidemiológica precisa de prevalência de osteoporose, entretanto, estima-se que 24,5 milhões de indivíduos estão em risco ou já padecem da enfermidade.

Objetivo: Mostrar la prevalencia de osteoporosis en un grupo de la población abierta de diferentes zonas de la ciudad de México.

Pacientes e método: Estudio retrospectivo, transversal e abierto, efectuado con información de una base de datos densitométricas óseas obtenidas de 5.924 pacientes.

Resultados: La densitometría demostró que 17,9% de los pacientes padecen de osteoporosis (79,8 mujeres y 20,1% hombres), 34,5% osteopenia (76,1% mujeres y 23,8% hombres) y 47,4% tuvieron huesos normales (75,8% mujeres y 24,1% hombres).

Conclusiones: Apesar de que las alteraciones de densidad mineral ósea se incrementan de manera exponencial con la edad, el índice de osteopenia y osteoporosis es muy alto después de los 40 años de edad; por eso deben ser considerados los programas preventivos para grupos de jóvenes, y ser hechos las densitometrías en hombres y mujeres a partir de los 30 años de edad.

Palabras-clave: Osteoporosis, osteopenia, población abierta, densitometría.

De acuerdo con la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) la osteoporosis es una enfermedad que se distingue por la disminución de la densidad y calidad de los huesos.¹ Conforme los huesos se tornan más porosos y frágiles, el riesgo de fractura aumenta considerablemente. La pérdida de hueso es silenciosa y progresiva. No suele haber síntomas, hasta que se produce la primera fractura.

Las fracturas más comunes relacionadas con osteoporosis se producen en la cadera, la columna y la muñeca. La incidencia de esas fracturas, en especial las de la cadera y la columna, aumenta con la edad, tanto en mujeres como en hombres.¹ Las fracturas vertebrales y de cadera revisten gravedad. Las primeras pueden resultar en consecuencias graves, como la pérdida de altura, dolor de espalda y deformidad. La fractura de cadera requiere, necesariamente, tratarse con intervención quirúrgica, lo que no siempre evita la pérdida de la independencia en la vida cotidiana.²

La osteoporosis se manifiesta cuando el organismo no es capaz de formar suficiente hueso nuevo o cuando una gran cantidad del hueso se reabsorbe.^{3,4}

El calcio y el fósforo son dos minerales decisivos en la formación normal del hueso y a lo largo de la juventud. Si el consumo de calcio es escaso o si el cuerpo no absorbe el suficiente de los alimentos, puede afectarse la formación del hueso y los tejidos óseos. Ambas situaciones pueden

provocar que los huesos se tornen frágiles y quebradizos y queden expuestos a fracturas, incluso en ausencia de un traumatismo. A medida que las personas envejecen, el calcio y el fósforo pueden reabsorberse en el organismo desde los huesos, lo que hace que el tejido óseo sea más débil.⁵

En general, la pérdida ósea es gradual al paso de los años por lo que muchas veces la persona se fractura sin percatarse que padece osteoporosis. Cuando esto ocurre, el daño a los huesos ya es mayor.⁶

Las mujeres blancas con antecedentes familiares de osteoporosis tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad.^{3,7} Son factores de riesgo: el tabaquismo, los trastornos de la alimentación, el bajo peso corporal, la baja cantidad de calcio en la dieta, el alto consumo de alcohol, la amenorrea y la disminución de estrógenos debida a la menopausia. En los hombres: la disminución de andrógenos, el tratamiento con corticoesteroides o anticonvulsivantes.^{8,9} Otras causas son: exceso de corticoesteroides, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, inmovilidad o confinamiento y los cánceres óseos.¹⁰

OBJETIVO

Ante la existencia de pocas referencias oficiales o bibliográficas de la epidemiología de la osteoporosis en la República Mexicana, mostrar la prevalencia en un grupo de población abierta.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y abierto efectuado con la información de una base de datos densitométricos óseos obtenidos de octubre a diciembre de 2005. La toma de la densitometría periférica la realizó un grupo de técnicos densitometristas del Centro Especializado en Detección de Osteoporosis (CEDO), de acuerdo con las normas del fabricante del densitómetro periférico (PIXI Lunar) y los

* Médico ginecoobstetra.

** Médico farmacólogo clínico.

*** Médico general.

Correspondencia: Dr. Alberto de Lago Acosta. Adolfo López Mateos 68, delegación Cuajimalpa, CP 05000, México, DF.
Recibido: agosto, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: De Lago AA, Parada TMG, Somera IJ. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(5):261-6.

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

lineamientos de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM) para la toma de densitometría periférica. La medición de la densidad mineral ósea se hizo en el tercio distal del antebrazo de acuerdo con el criterio de la IOF.

Los pacientes se reclutaron mediante una convocatoria delegacional en la Ciudad de México, a través de la invitación a médicos de consultorios, clínicas y hospitales para realizar densitometrías periféricas gratuitas en su zona o lugar de trabajo. La invitación fue abierta a personas de uno y otro sexo mayores de 30 años de edad. Se estudiaron 5,924 pacientes en quienes se determinó: edad, peso y talla con báscula clínica y estadímetro de pie.

Las alteraciones de la densidad mineral ósea se establecieron con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS):¹¹

- *Normal*: DMO superior a -1 desviación estándar respecto al valor de referencia del adulto joven.
- *Osteopenia*: DMO entre 1 y 2.5 desviaciones estándar por debajo de la medida de referencia del adulto joven del mismo sexo.
- *Osteoporosis*: DMO inferior a 2.5 desviaciones estándar respecto de la medida de referencia del adulto joven del mismo sexo. Este resultado implica un riesgo elevado de fractura.
- *Osteoporosis severa o establecida*: si además de una desviación estándar 2.5 inferior respecto de la medida de referencia del adulto joven del mismo sexo, existe fractura ósea por fragilidad.

El médico responsable del consultorio, clínica u hospital fue el encargado de interpretar y comunicar al paciente el resultado y repercusiones de la densitometría periférica.^{12,13}

El manejo estadístico de los resultados se hizo con base en las características de la revisión (transversal y de prevalencia), por lo que se obtuvieron medidas porcentuales y de tendencia central.

RESULTADOS

Se reclutaron 5,924 pacientes; 1,054 (17.79%) hombres y 4,870 (82.2%) mujeres (figura 1).

La distribución de la población de uno y otro sexo por grupos de edad se dividió por décadas de vida (figuras 2 y 3). Al grupo de 30 a 39 años asistieron 1,140 sujetos



Figura 1. Distribución general de la población por género.

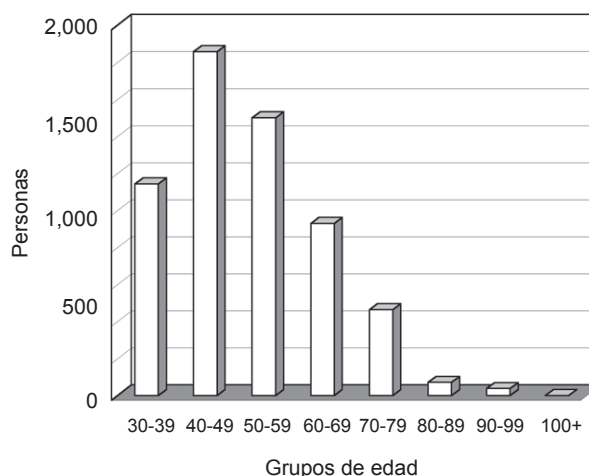


Figura 2. Participación total por grupo de edad.

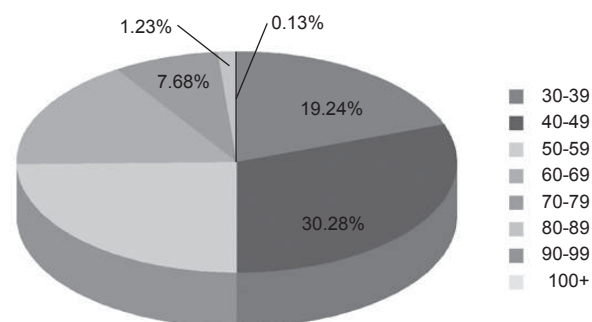


Figura 3. Distribución porcentual de la población por grupos de edad.

(19.24%), de 40 a 49 años 1,794 individuos (30.28%), de 50 a 59 años 1,508 personas (24.45%), de 60 a 69 años 946 sujetos (15.96%), de 70 a 79 años 455 individuos (7.68%), de 80 a 89 años 73 personas (1.23%) y de 90 a 99 años 8 sujetos (0.13%).

De acuerdo con los parámetros internacionales, los diagnósticos de las densitometrías periféricas fueron, de manera global: normal 2,812 sujetos (47.46%), con osteopenia 2,046 (34.53%) y con osteoporosis 1,066 (17.99%; figura 4).

Los resultados según los grupos de edad se encuentran en el cuadro 1.

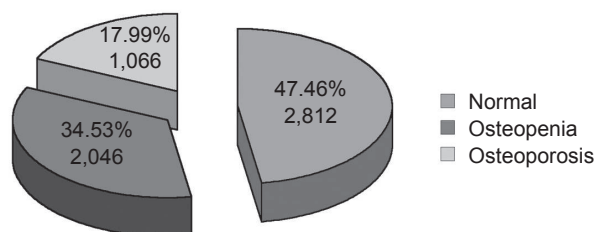


Figura 4. Prevalencia de las alteraciones de la densidad mineral ósea.

Cuadro 1. Resultados densitométricos por grupos de edad

Grupo de edad	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100
Normal	796	1,222	567	181	41	4	1
Osteopenia	318	505	705	394	112	12	0
Osteoporosis	26	67	236	371	302	57	7
Total	1,140	1,794	1,508	946	455	73	8
%	19.24	30.28	24.45	15.96	7.68	1.23	0.13

De acuerdo con el número de sujetos tamizados resultaron con normalidad 796 sujetos (28.23%) de 30-39 años; 1,222 (43.45%) de 40-49 años, 567 (20.16%) de 50-59 años, 181 (6.43%) de 60-69 años, 41 (1.45%) de 70-79 años, 4 (0.14%) de 80-89 años y 1 (0.03%) de 90-99 años. Con osteopenia 318 (15.54%) de 30-39 años, 505 (24.68%) de 40-49 años, 705 (34.45%) de 50-59 años, 394 (19.25%) de 60-69 años, 112 (5.47%) de 70-79 años y 12 (0.58%) de 80-89 años. Con osteoporosis 26 (2.43%) de 30-39 años, 67 (6.28%) de 40-49 años, 236 (22.13%) de 50-59 años, 371 (34.8%) de 60-69 años, 302 (28.33%) de 70-79 años, 57 (5.34%) de 80-89 años y 7 (0.65%) de 90-99 años.

En el subanálisis de géneros, de acuerdo con el diagnóstico densitométrico (figura 5), 79.88% (851) mujeres

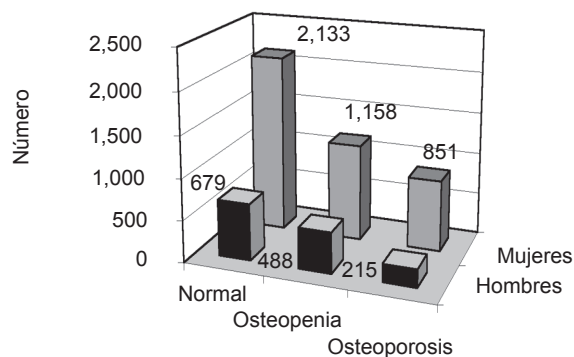


Figura 5. Resultados de las alteraciones de la densidad mineral ósea por género.

resultaron con osteoporosis y 20.12% (215) en hombres. En los resultados de osteopenia 76.13% (1,558) fueron mujeres y 23.87% (488) hombres. Con densitometría normal hubo 75.85% (2,133) mujeres y 24.15% (679) hombres. La participación total por género fue de 4,542 (76.67%) mujeres y 1,382 (23.32%) hombres; se observó una relación de 3.2 mujeres por cada hombre a quienes se realizó densitometría y una constante promedio de 3.4 mujeres por cada hombre.

DISCUSIÓN

La osteoporosis es un problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo.^{8,14} Las referencias epidemiológicas señalan a la osteoporosis como la enfermedad ósea más común. Se estima que en la actualidad 20 millones de estadounidenses la padecen, de los cuales 1.3 millones sufrirán alguna fractura al año.^{1,3,14}

En 1997 Melton refirió que, aproximadamente, 30% de las mujeres posmenopáusicas de raza blanca en Estados Unidos tenían osteoporosis, 16% en la columna lumbar.^{7,15} La prevalencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas varía de 16 a 30%, dependiendo del número de sitios o regiones medidas.¹⁶

En España se realizó un estudio para determinar la incidencia de fracturas por osteoporosis por grupos de edad. Los resultados de la densitometría lumbar mostraron: 0.34% de osteoporosis en el grupo de 20-44 años de edad, 4.31% en el grupo de 45-49 años, más de 9.09% en el grupo de 50-59 años, 24.29% en el grupo de 60-69 años y 40% en el grupo de 70-79 años. La prevalencia de osteoporosis en el cuello femoral fue 0.17% en el grupo de 20-44 años, 0% en el de 45-49 años, 1.3% en el grupo de 50-59 años, 5.71% en el de 60-69 años y 24.24% en el grupo de 70-79 años. Ante estos resultados, el autor determinó la prevalencia en mujeres mayores de 50 años en 22.8% para densitometría de la columna lumbar y de 9.1% en la densitometría del cuello femoral. Se concluye que 12.73% de la población femenina de España tiene osteoporosis.^{17,18}

En México existen pocas referencias oficiales o bibliográficas de la epidemiología de la osteoporosis. Uno de estos estudios lo realizó Villegas en 1998, en la Ciudad de México. Este autor buscó la correlación entre osteopenia y osteoporosis con las características morfométricas de los cuerpos vertebrales. Las conclusiones demostraron que las alteraciones degenerativas debidas a osteoporosis u osteopenia son frecuentes, incluso entre personas jóvenes.¹⁹

En otra investigación realizada por Alfonso Murillo (1999) en 4,821 sujetos (4,467 mujeres y 354 hombres) aparentemente sanos, sin riesgo o factores conocidos de osteoporosis, con edades entre 20 y 90 años, evaluados con absorciometría dual de rayos X (DXA) de columna lumbar y cadera, se encontró una prevalencia de 16% de osteoporosis y 57% de osteopenia en mujeres mayores de 50 años de edad, con mayor prevalencia en mujeres del sureste del país.^{16,20}

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) 70% de la demanda en traumatología general es ortopédica, entre las que se incluyen las fracturas osteoporóticas. Las fracturas de cadera resultan especialmente importantes, pues su tasa de mortalidad alcanza 20% durante el primer año.¹⁰

La Fundación Internacional de Osteoporosis reporta los resultados regionales de México de la primera etapa del estudio LAVOS (estudio multinacional sobre la salud ósea en América Latina) coordinado por Patricia Clark en el que se incluyeron 400 mujeres distribuidas en cuatro grupos de 100 pacientes cada uno y definido por décadas de vida a partir de los 50. Encontraron que 19.5% de estas

mujeres habían sufrido fracturas vertebrales y que esta tasa aumentaba exponencialmente con la edad.¹

En la actualidad, la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM) y la Fundación Internacional de Osteoporosis (OIF) estiman que 20% de las mujeres mexicanas mayores de 50 años han sufrido fracturas vertebrales atribuibles a desmineralización ósea y la tasa aumenta exponencialmente con la edad. La relación por género es 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 8 hombres mayores de 50 están en riesgo de sufrir alguna alteración en la densidad mineral ósea.¹

En México, la población mayor de 60 años de edad que requiere prevención o tratamiento de la osteoporosis es alrededor de 3.5 millones de personas, otros 6.7 millones entre 35 y 60 años sufren algún grado de osteopenia y 15 millones de individuos menores de 35 años llegarán a esa edad con alguna disminución en la masa ósea pico. Por tanto, la población total de México que podría requerir alguna intervención terapéutica por osteoporosis es, quizá, de alrededor de 24.5 millones de las que más o menos 18% se concentra en la Ciudad de México. Esto implica un problema prioritario que demanda la puesta en marcha de programas de diagnóstico, prevención y tratamiento oportunos.¹¹

El análisis epidemiológico de este estudio es único en cuanto a la metodología aplicada. En el comparativo con estudios afines realizados en México, Mendoza Romo y su grupo reportaron una prevalencia de alteraciones en la DMO en 654 mujeres mayores de 40 años, de las cuales se observó osteoporosis en 16%, osteopenia en 41% y 43% sin alteraciones. Otra referencia es la de Alfonso Murillo, quien encontró una prevalencia de 16% de osteoporosis y 57% de osteopenia en mujeres en la sexta década de la vida. Las diferencias proporcionales entre estos estudios y el presente pueden interpretarse en forma similar en los resultados; sin embargo, las proporciones y metodologías diferentes dificultan la comparación para el cálculo en la prevalencia de la densidad mineral ósea.

En retrospectiva, las comparaciones de la prevalencia de osteoporosis en México se muestran en el cuadro 2.

CONCLUSIONES

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis de este estudio es similar a la reportada en otras series mexicanas. Los resultados demuestran que las alteraciones degenerativas

Cuadro 2. Prevalencia comparativa de alteraciones de la densidad mineral ósea

<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Prevalencia%</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>
1999	Murillo Uribe	Osteopenia 57 Osteoporosis 16	Femenino	Mayores de 50 años
2001	Mendoza Romo	Osteopenia 41 Osteoporosis 16	Femenino	Mayores de 40 años
2007	De Lago Acosta	Osteopenia 47 Osteoporosis 18	Ambos sexos	Mayores de 30 años

debidas a osteoporosis u osteopenia son frecuentes, incluso entre personas jóvenes, lo que lleva a esperar que en 15 a 20 años se incremente la tasa de osteoporosis. Puesto que las alteraciones de la densidad mineral ósea se incrementan de manera exponencial con la edad, el índice de osteopenia y osteoporosis es muy alto después de los 40 años; por ello deben considerarse el diseño de programas preventivos para grupos jóvenes y hacer densitometrías a hombres y a mujeres a partir de los 30 años de edad.

Agradecimientos: a los Laboratorios Liomont por su apoyo y facilidades para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. International Osteoporosis Foundation (OIF). [sitio en línea: <http://www.iofbonehealth.org>]
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7.
3. Valdivia CG, Szot MJ. Epidemiología de la osteoporosis. *Bol Esc Med Univ Cat Chile* 1999;1-2(28):28.
5. Kurth AA, Pfeilschifter J. Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men. *German Guidelines Updates* 2006. *Orthopade* 2007;36(7):683-92.
6. Grampp S, Henk CB, Imhof H. Clinical application of densitometry. *Radiologe* 1999;39(3):222-7.
4. Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):16-23.
7. Melton U, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1005-10.
8. South-Paul JE. Osteoporosis: part I. Evaluation and assessment. *Am Fam Physician* 2001;63(5):897-904.
9. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, et al. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(12):1067-73.
10. Mendoza RM, Escalante PJ, Martínez ZR, Ramírez AM. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinaciones por densitometría periférica. *Rev Med IMSS* 2003;41(3):193-202.
11. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
12. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):267-88.
13. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and diagnosis of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 2001;31(1):69-81.
14. Terrés SAM, Tamayo JA, Valle SO. Edad ósea: estimación densitométrica y metabólica. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49(1):7-14.
15. Melton LJ 3rd. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 1997;15(24 Suppl):2S-11S.
16. Murillo UA, Deleze HM. Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:227-33.
17. Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J y col. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en población la femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116(3):86-88.
18. Grampp S, Henk CB, Imhof H. Bone densitometry: comparative value and limitations of different techniques. *Wien Med Wochenschr* 1999;149(16-17):472-8.
19. Villegas CH, Mayon GJ. Radiológico, densitométrico, morfológico y estudio de microscopía electrónica de osteoporosis y osteopenia en la tercera vértebra lumbar en hombres y mujeres de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66:187-201.
20. Blake GM, Fogelman I. Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6(3):207-18.



Dosis bajas de terapia hormonal durante el climaterio

Sebastián Carranza Lira*

RESUMEN

Desde hace tiempo, la terapia hormonal se indica por varias razones durante el climaterio; sin embargo, luego del estudio WHI se reconsideró su prescripción. De acuerdo con los diversos consensos, hoy se indica para el control de los síntomas vasomotores. Al parecer las dosis bajas se relacionan con menores riesgos que con las dosis convencionales. En los estudios de pacientes a quienes se han indicado dosis bajas y ultrabajas se han reportado ventajas. Este trabajo revisa la bibliografía relacionada con la prescripción de terapia hormonal, en dosis bajas y ultrabajas, en la etapa del climaterio, que son una alternativa para pacientes sintomáticas.

Palabras clave: dosis bajas, dosis ultrabajas, terapia hormonal, climaterio, endometrio, mama, sistema cardiovascular, densidad mineral ósea.

ABSTRACT

Long time ago hormone therapy has had several indications during climacteric. However, after WHI study, its use has been reconsidered. According to several current consensus, hormone therapy must be prescribed to control vasomotor symptoms; low-doses are associated with lower risks than conventional doses. Multiple studies report benefits of low-dose and ultra low-dose of hormone therapy during climacteric. Here we review the literature on low and ultra low hormone therapy doses used in climacteric women, an alternative that must be considered a baseline indication for climacteric symptomatic women.

Keywords: low-dose, ultra low-dose, hormone therapy, climacteric, endometrium, breast, cardiovascular system, bone mineral density.

RÉSUMÉ

Depuis longtemps la thérapie hormonale s'indique à cause de plusieurs raisons pendant le climatère; toutefois, après l'étude WHI on a reconsidéré sa prescription. Selon des consens divers, aujourd'hui s'indique pour le contrôle des symptômes vaisseau-moteurs. Il semble qu'en faibles dosages elle s'attache avec moindres risques qu'avec les dosages conventionnels et plusieurs études qui ont employé de faibles risques et ultra-faibles informent des avantages obtenus de sa prescription dans le climatère. Ce travail fait une révision de la bibliographie concernée à la prescription de thérapie hormonale, à faible et ultra-faible dosage, auprès de patientes pendant le climatère, qui sont une alternative chez des femmes qui débutent cette période de manière symptomatique.

Mots-clés: faibles dosages, ultra-faible dosages, thérapie hormonale, climatère, endomètre, sein, système cardiovasculaire, densité minérale osseuse.

RESUMO

Já faz muito tempo que a terapia hormonal é indicada por várias razões durante o climatério; entretanto, depois de estudos do WHI, foi reconsiderada sua prescrição. De acordo com diversos consensos, é hoje indicado para o controle dos sintomas vasomotores. Parece que em doses baixas relaciona-se com menores riscos do que com doses convencionais, e em vários estudos que estão sendo empregados doses baixas e baixíssimas têm mais vantagens em sua prescrição no climatério. Este trabalho revisa a bibliografia a respeito da prescrição de terapia hormonal, em doses baixas e baixíssimas, à pacientes durante o climatério, que são uma alternativa para as mulheres que iniciam este período de maneira sintomática.

Palavras-chave: Doses baixas, doses baixíssimas, terapia hormonal, climatério, endométrio, mama, sistema cardiovascular, densidade mineral óssea.

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS, México DF.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira, Puente de Piedra núm. 150-422, torre 1, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. E-mail: scarranzal@mexis.com
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: enero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carranza LS. Dosis bajas de terapia hormonal durante el climaterio. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):267-74.

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

La terapia hormonal tiene múltiples indicaciones en mujeres en la etapa del climaterio. Las ventajas de su prescripción se corroboraron con la experiencia y los estudios clínicos observacionales.^{1,2}

Durante el decenio de 1990 se evaluaron las causas de mortalidad entre usuarias y no usuarias de la terapia con estrógenos, y se observó que el riesgo relativo ajustado por edad en quienes iniciaron dicho tratamiento en los primeros tres años de su climaterio, y por al menos cinco años, fue de 0.54 (0.38-0.76); también hubo reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria (RR 0.40, CI 0.16-1.02) y otras causas cardiovasculares (RR 0.27, IC 0.10-0.71). La mortalidad por cáncer fue semejante en ambos grupos, aunque el riesgo de muerte por cáncer de mama fue mayor en el que tomaba estrógenos.³

Estudios más recientes, como los HERS I y II,⁴ y el WHI (cuya publicación suscitó mucha controversia)⁵ permitieron reconsiderar la prescripción de la terapia hormonal. Este último analizó a dos grupos, uno con estrógeno más progestina y otro con estrógeno solo, pero el seguimiento de ambos terminó antes del plazo establecido, cinco y ocho años, respectivamente. El primer grupo tuvo aumento no significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer de mama, mientras que el segundo no. En ambos se elevaron los eventos tromboembólicos y cerebrovasculares, además de la protección contra fracturas, y sólo hubo protección contra el cáncer de colon en el primero.⁵

Luego de estos estudios se reconsideró la indicación de terapia hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares. La aseveración fue aventurada, pues en el estudio WHI la selección de las pacientes influyó en los resultados: el promedio de edad fue de 63.3 años y el de años transcurridos a partir de la menopausia 12.2.⁵ Los estudios previos al WHI en los que hubo resultados favorables se hicieron en mujeres que iniciaron la terapia hormonal en la transición menopáusica, en quienes las condiciones del endotelio vascular son distintas. Se informa que la prevalencia de lesiones vasculares subclínicas en la mujer aumenta en los primeros 5 a 10 años del inicio de la menopausia, y los efectos ateroprotectores del estrógeno predominan cuando no hay placa vulnerable. Asimismo, la placa puede estabilizarse con la terapia de estrógenos, mientras que la rotura no se previene.^{6,7} Según los diversos consensos hoy la terapia hormonal se indica principalmente para el control de los síntomas vasomotores. La prevención y el tratamiento de la osteoporosis se

pueden incluir únicamente si se la requiere para el control de los síntomas. También se estableció que el tiempo de prescripción debe ser menor a cinco años, pues el estudio WHI reveló que el número de casos de cáncer de mama fue mayor a los 5.2 años, cuando terminó el estudio.⁵

Para poder tratar a más mujeres pero con menos riesgos se planteó disminuir las dosis de la terapia para de esa manera reducir los riesgos de quienes la reciben. A continuación se revisan varios estudios en los que se administraron dosis bajas y ultrabajas de terapia hormonal, según su efecto en distintos aspectos del tema.

MÉTODO

En la base de datos Medline se buscaron los artículos representativos sobre la terapia hormonal en dosis bajas y ultrabajas en el climaterio. Para fines de esta revisión se seleccionaron 31, que luego se agruparon según el efecto de dicha terapia sobre distintos aspectos: síntomas vasomotores, endometrio, riesgo cardiovascular, densidad mastográfica, densidad mineral ósea y calidad de vida y cognición.

Para uniformar criterios, con *dosis bajas* nos referimos a la mitad de la dosis convencional y con *dosis ultrabajas* a la cuarta parte de la dosis convencional.⁸

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores son uno de los principales motivos por los que la mujer menopáusica acude a consulta.

Utian y su equipo⁹ evaluaron, en 2,673 mujeres posmenopáusicas con útero, la eficacia de los siguientes esquemas de tratamiento con estrógenos conjugados equinos: 0.625 mg/día solos; 0.625 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día solos; 0.45 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.3 mg/día solos; 0.3 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, o placebo. En todas se analizaron el número y la gravedad de los sofocos, y se encontró que la reducción de los síntomas vasomotores fue similar entre quienes tomaban la dosis de 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) y quienes tomaban cualquiera de las dosis combinadas menores, aunque la de 0.625 mg/día solos fue más efectiva para

disminuir los sofocos que las otras con menos estrógenos conjugados equinos.

Panay y colaboradores¹⁰ evaluaron a 577 mujeres posmenopáusicas que recibieron diariamente estradiol y acetato de noretisterona, 0.5 y 0.1 mg/día, y 0.5 y 0.25 mg/día, respectivamente, o placebo. El tratamiento con estas dosis ultrabajas redujo los síntomas desde las primeras semanas, sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos experimentales.

Cuando a los dos grupos se añadieron estrógenos conjugados esterificados, 0.156 y 0.312 mg/día, respectivamente, el índice de Kupperman disminuyó, aunque sólo fue significativo en el grupo que recibió la dosis mayor, sin diferencias significativas entre ambos.¹¹

La presentación transdérmica, parches que liberan 25 o 37.5 µg/día de estradiol, también se evaluó en mujeres con posmenopausia quirúrgica ($n = 156$), y se observó que en quienes se los aplicaron los sofocos disminuyeron en 82 y 90%, respectivamente, mientras que en el grupo placebo sólo disminuyeron 44%; la eficacia fue similar respecto de la disminución en la gravedad de los sofocos y el índice de Kupperman. Hubo efectos adversos sistémicos en 10, 10 y 8% de las pacientes para las dosis de 25 y 37.5 µg/día o placebo, respectivamente.¹²

Se observó que los episodios de sofocos moderados a graves disminuyeron en 75 a 80% con la dosis estándar, en 65% con las dosis bajas de estrógenos y en 35 a 40% con el placebo. Los resultados se observaron a las cuatro semanas con la dosis estándar y entre 8 y 12 semanas con las dosis bajas, estas últimas con 50% menos episodios de sangrado irregular y turgencia mamaria.¹³

ENDOMETRIO

Entre los estudios que también han evaluado los efectos de las dosis bajas de terapia hormonal en el endometrio, el HOPE evaluó la inocuidad de dosis de estrógenos conjugados equinos: 0.625 mg/día solos; 0.625 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día solos; 0.45 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.3 mg/día solos; 0.3 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, o placebo durante un año, y encontró que las tasas de hiperplasia variaron entre 0 y 0.37% para todas las dosis combinadas. Veintinueve de los 32 casos de hiperplasia

endometrial fueron en mujeres que recibieron 0.625 o 0.45 mg/día de estrógenos conjugados equinos, y fue mayor en las mujeres con más edad.¹⁴

En otro estudio que administró estradiol micronizado, a dosis de 0.5 a 2.0 mg/día sin oposición con progestina, ninguna de las mujeres que recibió la dosis menor tuvo sangrado transvaginal. La incidencia de hiperplasia endometrial después de 18 meses de tratamiento fue de 17, 29 y 22% para los grupos que recibieron dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg, respectivamente. Hubo tendencia a menor frecuencia de síntomas vasomotores en quienes recibieron 0.5 y 1.0 mg, respecto de las que recibieron placebo, y la disminución fue significativa en el grupo que recibió 2.0 mg.¹⁵

Otro estudio evaluó cuatro esquemas con valerianato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona en seis grupos de tratamiento, para 419 mujeres posmenopáusicas sanas durante cuatro años. Los esquemas fueron: dos grupos con 1 mg de valerianato de estradiol, que se aumentó a 2 mg después de 6 meses, y acetato de medroxiprogesterona constante (2.5 y 5 mg, para cada grupo); los cuatro grupos restantes recibieron valerianato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona: 1 y 2.5 mg/día; 1 y 5 mg/día; 2 y 2.5 mg/día; 2 y 5 mg/día, respectivamente, y en todo el estudio no se encontró hiperplasia.¹⁶

Samsioe y su equipo¹⁷ evaluaron la inocuidad del parche transdérmico con 125 µg/día de estradiol y acetato de noretisterona combinados ($n = 507$) o su presentación oral de 0.5 mg/día ($n = 169$), respecto de la incidencia de hiperplasia o cáncer después de un año de tratamiento, y no los encontraron. El manchado cutáneo disminuyó con el tiempo y los efectos adversos fueron semejantes en ambos grupos. Hubo turgencia mamaria en 19.9% del grupo de la presentación transdérmica y 28.4% del de terapia oral.

RIESGOS CARDIOVASCULARES

Uno de los aspectos más controvertidos de la terapia hormonal son sus efectos cardiovasculares. En el estudio HOPE (véase la sección Endometrio) se encontró incremento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) al año de tratamiento: de 10% en los grupos con dosis de 0.45 y 1.5 mg/día, y 0.625 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, respectivamente. El LDL-C se redujo en todos los grupos,

excepto en el de la dosis de terapia combinada de 0.3 y 1.5 mg/día. En todos aumentaron las concentraciones en suero de apolipoproteína AI y triglicéridos, y disminuyeron las de apolipoproteína B. Las concentraciones de lipoproteína A se redujeron en los grupos con la terapia combinada en las siguientes dosis: 0.45 y 2.5 mg/día, 0.45 y 1.5 mg/día, y 0.625 y 2.5 mg/día. En todos hubo cambios mínimos en el metabolismo de los carbohidratos. Las concentraciones del fibrinógeno y la actividad del inhibidor de activación del plasminógeno-1 disminuyeron, y las del plasminógeno aumentaron, en todos los grupos. Hubo disminución de la actividad de la antitrombina III y proteína S en todos los grupos, excepto en el grupo de 0.3 y 1.5 mg/día de la terapia combinada.¹⁸

Está demostrado que la terapia hormonal se vincula con resistencia a la proteína C activada. Eilertsen y colaboradores¹⁹ estudiaron a 200 mujeres que recibieron durante 12 semanas tabletas con dosis bajas, 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona ($n = 50$); dosis convencionales de 2 y 1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona ($n = 50$); 2.5 mg de tibolona ($n = 51$), o 60 mg de raloxifeno ($n = 51$), y detectaron incremento en los índices normalizados de sensibilidad al sistema de la proteína C activada en ambos grupos (menor sensibilidad a la proteína C activada). El aumento fue un poco más pronunciado en el grupo con dosis convencional pero no significativo respecto del grupo de dosis baja. La terapia con estrógenos más progestágeno induce un fenotipo de resistencia a la proteína C activada, que puede relacionarse con la dosis.

Kernohan y su equipo²⁰ investigaron los efectos de la terapia combinada con 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, y encontraron que disminuyó las concentraciones de glucosa en ayuno y el colesterol total, sin cambios en la hemoglobina glucosilada, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y la proteína C reactiva. En el grupo con tratamiento no hubo cambios en la concentración de triglicéridos y disminuyeron las concentraciones de LDL-C (13%). Las concentraciones de IL-6, el factor VII, el antígeno del activador tisular del plasminógeno y la proteína C reactiva (aunque no significativamente) disminuyeron. Las concentraciones de glucosa en ayunas disminuyeron, pero no hubo cambios en la HbA1c, el factor IX o la resistencia a la proteína C activada.²¹

Kernohan y colaboradores²² analizaron la función endotelial con el esquema oral de 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona en 28 mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, pero no encontraron cambios en la velocidad de onda de pulso ni en las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 entre el inicio y los tres meses de tratamiento.

Brosnan y su equipo²³ estudiaron a 344 mujeres posmenopáusicas que recibieron, durante seis meses, ya sea parche transdérmico de matriz con 25 y 125 µg/día de estradiol y acetato de noretisterona, respectivamente, aplicado cada tres a cuatro días, o un equivalente oral (1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretisterona diarios). El tratamiento oral redujo significativamente las concentraciones del fibrinógeno, el factor VIIc y la antitrombina; el transdérmico tuvo efectos menos notorios y no redujo de las concentraciones del fibrinógeno, el efecto en el factor VIIc fue menor comparado con el oral. El tipo de tratamiento disminuyó significativamente la fibrinólisis, con menores concentraciones plasmina-antiplasmina en el grupo transdérmico y menor concentración de los antígenos PAI-1 y activador tisular de plasminógeno en el grupo oral. El tratamiento no afectó el fragmento de protrombina 1.2 ni a la proteína C activada.

DENSIDAD MASTOGRÁFICA

A mayor densidad mastográfica, mayor riesgo de cáncer de mama. Christodoulakos y su equipo²⁴ evaluaron los cambios mastográficos después de un año de tratamiento continuo combinado con dos dosis estándar y una baja (0.625 y 5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona [$n = 38$]; 2 y 1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona [$n = 44$], o dosis baja, 1 y 0.5 mg/día, de la última combinación), y observaron elevación del patrón de Wolfe en cinco (13.2%) pacientes del primer grupo, 14 (31.8%) del segundo y seis (12.2%) del tercero.

Lundström y colaboradores²⁵ evaluaron, mediante escalas visuales de clasificación y técnica digital asistida por computadora, los cambios en la densidad mastográfica de 154 mujeres posmenopáusicas bajo los siguientes esquemas terapéuticos: 0.5 y 0.25 mg/día, y 0.5 y 0.1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona, o placebo, después de seis meses. No encontraron diferencias entre los grupos de

tratamiento y el placebo y, al parecer, el segundo esquema tiene efecto neutro en la densidad de la mama.

Sólo en el estudio de Grady y su equipo²⁶ no se encontró que las dosis ultrabajas de estrógenos transdérmicos (0.014 mg/día) indujeran cambios en la densidad mamaria.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La terapia hormonal tiene efectos protectores sobre el hueso. Gambacciani y su equipo²⁷ evaluaron la administración de 0.3 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona más 1,000 mg de calcio, o 1,000 mg/día de calcio solo, y a los 24 meses encontraron que la densidad mineral ósea aumentó 2.7%, mientras que en el grupo placebo disminuyó 7.9%, con cambios paralelos en los marcadores de reestructuración ósea.

Recker y colaboradores²⁸ evaluaron, en 128 mujeres mayores de 65 años con densidad mineral ósea baja, dosis bajas continuas de 0.3 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, y encontraron incremento de 3.5% de dicha densidad en la columna a los 3.5 años de observación.

Mizunuma y su equipo²⁹ dividieron a 76 mujeres posmenopáusicas con 60 años o más y densidad mineral ósea baja en la columna lumbar en dos grupos, el primero recibió 0.31 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, el segundo, la misma dosis más 1.0 µg/día de calcidiol. La densidad en el primer grupo aumentó 3.4, 4.0 y 2.3% a los 12, 18, y 24 meses, respectivamente. El incremento en el segundo grupo fue de 6.2, 7.2 y 8.7% a los 12, 18 y 24 meses, cada uno.

Otro estudio analizó a 52 pacientes que recibieron: 1) 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos, 2) 0.625 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, 3) 0.31 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, y 4) control. En el grupo control se observó disminución significativa de la densidad mineral ósea a los dos años, mientras que en los grupos 1, 2 y 3 los incrementos fueron de 8.5, 7.4 y 3.2%, respectivamente.³⁰

Otro esquema con 1 y 0.125 mg/día de estradiol y trimegestona ($n = 179$) o placebo ($n = 181$) reveló incremento de 6.3, 3.9 y 3.8% en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, cadera y el cuello del fémur, respectivamente; y disminución en los marcadores de destrucción séricos y urinarios en 52 y 54%, cada uno. La osteocalcina y

fosfatasa alcalina fracción ósea disminuyeron 40 y 33%, respectivamente.³¹

Heikkinen y colaboradores¹⁶ evaluaron 419 mujeres posmenopáusicas sanas durante cuatro años, con cuatro esquemas de valerianato de estradiol y medroxiprogesterona en seis grupos de tratamiento. Los esquemas fueron: dos grupos con 1 mg de valerianato de estradiol (que se aumentó a 2 mg después de seis meses) y 2.5 o 5 mg de medroxiprogesterona constantes. Los cuatro grupos restantes recibieron 1 y 2.5 mg/día, 1 y 5 mg/día, 2 y 2.5 mg/día, o 2 y 5 mg/día de valerianato de estradiol y medroxiprogesterona, respectivamente, a lo largo del estudio. Las combinaciones con dosis bajas (1 y 2.5 o 5 mg) incrementaron la densidad mineral ósea 6.2% en la columna y 2.9% en el cuello femoral después de cuatro años de tratamiento. Con las dosis de 2 mg de valerianato de estradiol el incremento fue de 7.4 y 2.9%, para cada grupo.

García-Pérez y su equipo³² evaluaron los efectos en el metabolismo óseo de dosis transdérmicas de estradiol en 66 mujeres: 33 con 50 µg/día y 33 con 25 µg/día (dosis bajas), más 70 como control. Se encontró que las concentraciones de los marcadores de reestructuración ósea fueron menores en los grupos con tratamiento, sólo significativas para la fosfatasa alcalina (sin tratamiento vs 25 µg) y N-telopéptido del colágeno tipo I (sin tratamiento vs 25 µg; sin tratamiento vs 50 µg). La pérdida de densidad mineral ósea se detuvo con las dosis de 25 y 50 µg/día, sin diferencias entre los grupos.

Evans y su grupo³³ evaluaron las dosis de 50 y 25 µg de estradiol transdérmico en 196 mujeres menores y mayores de 67 años (menopausia temprana y tardía, respectivamente), y observaron que en la columna lumbar la densidad mineral ósea aumentó al máximo en el primer año y se mantuvo durante los tres años en todos los grupos. El cambio fue similar cuando las pacientes se dividieron por edad y dosis. Para las dosis de 25 µg, la variación promedio a los tres años fue de $8.1 \pm 6.8\%$, y en el grupo con 50 µg, $9.0 \pm 8.3\%$ (combinado $8.7 \pm 7.8\%$). El 3.9% no respondió en el mismo lapso, en el que los cambios del cuello femoral fueron significativos sólo para el grupo de 25 µg de mayores de 67 años, y en el de 50 µg para las menores de 67 hubo un promedio de $2.3 \pm 5.4\%$ para todas las pacientes. En 10.4% de las pacientes no hubo respuesta en el cuello del fémur durante el mismo periodo, tampoco hubo relación entre la dosis de estradiol por kilogramo de

peso corporal y la respuesta en la densidad mineral ósea en cada sitio.

Otro estudio evaluó a 33 mujeres que recibieron estradiol transdérmico (25 µg/día) más progestágeno durante 10 días cada mes, y se observó disminución de los índices calcio:creatinina y magnesio:creatinina.³⁴

Rubinacci y su equipo³⁵ indicaron el parche transdérmico con estradiol y acetato de noretisterona (25 y 125 µg/día) durante 24 ciclos, y encontraron mayor densidad mineral ósea en la columna lumbar a los 3, 6, 12 y 24 meses respecto del grupo placebo. Asimismo, los marcadores de reestructuración ósea disminuyeron.

CALIDAD DE VIDA Y COGNICIÓN

Cuando Rebar y su equipo³⁶ analizaron los síntomas y la calidad de vida mediante las escalas de Greene y de calidad de vida menopáusica, observaron reducción significativa en las puntuaciones totales de los síntomas cuando se tomaban estrógenos esterificados (0.3 mg/día), y mejor calidad de vida según el instrumento.

Otro estudio que evaluó el efecto de las dosis ultrabajas de estrógenos transdérmicos sin oposición (0.014 mg/día, $n = 208$) o placebo ($n = 209$) en la función cognoscitiva y calidad de vida, mediante pruebas estandarizadas (aplicadas al inicio, al año y a los dos años) que valoran la función cognoscitiva general, verbal y la memoria visual-espacial, el lenguaje, la función ejecutiva y la memoria semántica en mujeres con 60 a 80 años de edad, no encontró diferencias entre los grupos.³⁷

CONCLUSIÓN

En los estudios controlados con placebo las dosis bajas de terapia hormonal mostraron reducir en 65% los sofocos, así como prevenir la pérdida ósea en la posmenopausia temprana; las dosis bajas y ultrabajas previnieron la pérdida ósea inclusive varios años después de la menopausia. Los estudios epidemiológicos mostraron menor riesgo de problemas cardiovasculares y tromboembolismo venoso en mujeres que tomaban dosis bajas de estrógenos, en comparación con las que recibían las dosis estándar. Las dosis bajas, además, tienen la ventaja de ocasionar menos efectos secundarios, como sangrado y dolor mamario, requerir menores dosis de progestágeno y menor frecuencia de administración y ciclos. Se sugiere que las mujeres

mayores con dosis ultrabajas de estrógenos pudieran no requerir la administración regular de progestágeno debido a que no estimulan el endometrio.³⁸

En un estudio de revisión se observó que las dosis bajas de terapia hormonal continua combinada alivian los síntomas climatéricos, conservan la densidad mineral ósea y se asocian con menor riesgo de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo venoso y enfermedad vascular cerebral. Asimismo, no se ha observado incremento en el riesgo de cáncer de mama. El sangrado por interrupción en los primeros meses es menos frecuente con estas dosis y las mujeres tienen amenorrea con mayor facilidad. Estos regímenes son inocuos para el endometrio y bien tolerados con menor incidencia de eventos adversos que con las dosis estándar.³⁹

Los esquemas de dosis bajas deben considerarse al inicio del climaterio en pacientes mayores (para minimizar los efectos colaterales y permitir mayor apego al tratamiento) y para mujeres en la posmenopausia temprana (para que les permita adaptarse a la terapia).⁴⁰

Suspender la terapia hormonal como alternativa de tratamiento no es la mejor opción. Según lo revisado, puede observarse que sus dosis bajas, en cualquier esquema, permiten tratar, sin daño adicional, a la mujer climatérica, lo que permite prescribirla durante mayor tiempo.

Dadas las ventajas descritas, se sugiere la prescripción de dosis bajas desde el inicio o asesorar para el cambio a ellas.

La prescripción de terapia hormonal debe seguir los lineamientos conocidos pero, sobre todo, considerar que mientras más cerca de la menopausia se inicie tendrá menores riesgos cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325(11):756-62.
2. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273(3):199-208.
3. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):6-12.

4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Herat and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
6. Harman SM, Brinton EA, Clarkson T, Heward CB, et al. Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? *Endocrine* 2004;24(3):195-202.
7. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141(2 Suppl):S58-62.
8. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11(3):356-67.
9. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75(6):1065-79.
10. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10(2):120-31.
11. Carranza-Lira S, MacGregor GAL, Velasco-Díaz G, Solano J, Arzola-Paniagua A. Low and ultra low-dose estrogen therapy for climacteric symptom control. Preliminary report. *Int J Fertil* 2006;51(4):171-5.
12. De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottigliani F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2000;50(3):293-300.
13. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 12B):74-78.
14. Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;76(1):25-31.
15. Ettinger B. Use of low-dosage 17 beta-estradiol for the prevention of osteoporosis. *Clin Ther* 1993;15(6):950-62.
16. Heikkinen J, Vaheri R, Kainulainen P, Timonen U. Long-term continuous combined hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal bone loss: a comparison of high- and low-dose estrogen-progestin regimens. *Osteoporos Int* 2000;11(11):929-37.
17. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, et al. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;57(2):171-81.
18. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76(1):13-24.
19. Eilertsen AL, Liestol S, Mowinckel MC, Hemker HC, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on functionality of the activated protein C system. *Thromb Haemost* 2007;97(6):938-43.
20. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):27-34.
21. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(6):682-9.
22. Kernohan AF, Spiers A, Sattar N, Hillier C, et al. Effects of low-dose continuous combined HRT on vascular function in women with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1(2):82-8.
23. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in post-menopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb Haemost* 2007;97(4):558-65.
24. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Vlachou S, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006;54(1):78-85.
25. Lundström E, Bygdeson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10(3):249-56.
26. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, Hanes V, Ensrud K, et al. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):391-6.
27. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1180-5.
28. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(11):897-904.
29. Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, et al. Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1 alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):11-5.
30. Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997;27(1):69-76.
31. Warming L, Ravn P, Spielman D, Delmas P, Christiansen C. Trimegestone in a low-dose, continuous-combined hormone therapy regimen prevents bone loss in osteopenic postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(3):337-42.
32. García-Pérez MA, Moreno-Mercer J, Tarín JJ, Cano A. Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(4):179-84.
33. Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(1):79-84.
34. Kaplan B, Neri A, Kitai E, Pardo Y, et al. Low dose estrogen replacement therapy in early postmenopausal women effect

- on urinary magnesium and calcium:creatinine ratios. Clin Exp Obstet Gynecol 1994;21(3):170-2.
35. Rubinacci A, Peruzzi E, Modena AB, Zanardi E, et al. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women. Menopause 2003;10(3):241-9.
 36. Rebar RW, Trabal J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. Climacteric 2000;3(3):176-82.
 37. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. Arch Neurol 2006;63(7):945-50.
 38. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007;57(1):81-4.
 39. Van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007;56(3):231-48.
 40. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. Climacteric 2002;5(2):135-9.

Modificaciones del huevo por la acción de la contracción uterina

Bolsa de las aguas. La bolsa de las aguas está constituida por la porción de membranas que están en relación con el orificio del cuello uterino.

La bolsa de las aguas hace más o menos hernia en este orificio. Se llama bolsa de las aguas *plana* a la que no hace hernia; *cilíndrica* o *en morcilla*, a la que penetra profundamente en la vagina a través del orificio cervical dilatado, y *piriforme*, a la que ocupa la vagina sin haber dilatado previamente el cuello.

La bolsa piriforme es de pronóstico desfavorable, pues significa que la dilatación está detenida y que hay ausencia de prograsación y desproporción entre la presentación y la pelvis.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:135.

Embarazo gemelar con mola hidatidiforme parcial y feto vivo coexistente: comunicación de un caso

Mónica Edith Navarro Amezcua,* Julissa Castellanos Reyes,** Oscar Cardona González,** Luis Guillermo Torres Gómez***

RESUMEN

Se comunica el caso de una paciente con embarazo gemelar de 29 semanas de gestación, con mola hidatidiforme parcial y feto vivo coexistente, que ingresó a urgencias de ginecoobstetricia debido a preeclampsia leve que evolucionó a grave; tuvo parto vaginal complicado con hemorragia obstétrica y se le realizó histerectomía total abdominal. El recién nacido falleció a los 30 días de vida debido a complicaciones secundarias por la extrema prematuridad; la evolución de la paciente fue satisfactoria y hasta hoy está en tratamiento de seguimiento por enfermedad trofoblástica gestacional, sin datos clínicos o bioquímicos de persistencia o recurrencia.

Palabras clave: embarazo gemelar, mola hidatidiforme, feto vivo coexistente, preeclampsia, hemorragia obstétrica.

ABSTRACT

We report a case of a pregnant patient with a twin of 29 gestational weeks, and partial hydatidiform mole with coexistent living fetus. She was admitted at gynec-obstetric urgencies due to a mild preeclampsia that evolves to severe. She has a complicated vaginal delivery with obstetric bleeding and there was practiced a total abdominal hysterectomy. Newborn dies 30 days later due to secondary complications (extreme prematurity). Patient evolution was satisfactory and she is currently under follow-up therapy to gestational trophoblastic disease without clinical or biochemical evidence of persistence or recurrence.

Key words: twin-pregnancy, hydatidiform mole, coexistent living fetus, preeclampsia, obstetric bleeding.

RÉSUMÉ

On rapporte le cas d'une patiente, avec une grossesse gémellaire de 29 semaines de gestation avec môle hydatidiforme partielle et le fœtus vivant coexistant, qui a été admise à urgences de gynéco-obstétrique à cause d'une pré-éclampsie légère qui est devenue grave; elle a eu un accouchement vaginal compliqué avec hémorragie obstétrique et on lui a pratiqué une hystérectomie totale abdominale. Le nouveau-né est mort après 30 jours de vie en raison de complications secondaires par l'extrême prématurité; l'évolution de la patiente a été satisfaisante et actuellement elle prend un traitement de suivi de maladie trophoblastique gestationnelle sans données cliniques ou biochimiques de persistance ou récurrence.

Mots clés: grossesse gémellaire, môle hydatidiforme, fœtus vivant coexistant, pré-éclampsie, hémorragie obstétrique.

RESUMO

Comunica-se o caso de uma paciente com gravidez gemelar na 29ª semana de gestação com mola hidatidiforme parcial e feto vivo coexistente, que ingressou a urgências de ginecoobstetricia devido à pré-eclampsia, que evoluciona a grave; teve parto normal complicado com hemorragia obstétrica e foi realizado histerectomia total abdominal. O recém-nascido faleceu aos 30 dias de vida, devido a complicações secundárias por ser prematuro; a evolução da paciente foi satisfatória, e atualmente, está em tratamento de seguimento de doença trofoblástica gestacional sem dados clínicos ou bioquímicos, e de persistência ou recorrência.

Palavras-chave: Gravidez gemelar, mola hidatidiforme, feto vivo coexistente, pré-eclampsia, hemorragia obstétrica.

* Residente de cuarto grado de ginecología y obstetricia.

** Médico ginecoobstetra adscrito al Servicio de gineco-obstetricia.
Hospital Regional Universitario de Colima.

*** Médico ginecoobstetra adscrito al Servicio de embarazo de alto riesgo.
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Mónica Edith Navarro Amezcua. Genoveva Sánchez 1221, colonia Jardines de Vista Hermosa, CP 28010, Colima, Colima, México. E-mail: dra_monicanavarro@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2008. Aprobado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Navarro AME, Castellanos RJ, Cardona GO, Torres GLG. Embarazo gemelar con mola hidatidiforme parcial y feto vivo coexistente: comunicación de un caso. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):275-9.

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

La enfermedad trofoblástica gestacional se define como el grupo de alteraciones del embarazo, benignas y malignas, que se distinguen por: proliferación de células sinciciales y de Langhans del trofoblasto, degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y producción de gonadotropina coriónica humana (hCG), con o sin embrión o feto. Incluye cuatro formas clinicopatológicas: mola hidatidiforme, mola invasora, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario.^{1,2}

En 1976, Vassilakos y Kajii clasificaron por primera vez la mola hidatidiforme en completa o parcial y describieron la morfología y las características citogenéticas de cada una.³ La mola hidatidiforme parcial tiene un cariotipo triploide 69XXY como resultado de la fertilización de un ovocito por un espermatozoide duplicado o por dos espermatozoides, y puede manifestarse como cariotipos 69XXY (70%), 69XXX (27%) y 69XYY (3%).¹

La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional varía según las diferentes regiones del mundo y va de 0.6 a 2 por cada 1,000 embarazos;⁴ en las mujeres hispanas la incidencia es más alta y más frecuente la variedad de mola parcial.⁵ En México, la incidencia es de 240 por cada 100,000 nacidos vivos.^{1,4} La edad es el principal factor de riesgo para este padecimiento; tienen alta probabilidad de padecerla las menores de 20 y mayores de 40 años de edad.¹

Los estadios clínicos y la clasificación son diversos, en el año 2000 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) fusionó su clasificación anatómica con la pronóstica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{6,7} La coexistencia de un feto con mola, generalmente se vincula con embarazos gemelares dicigóticos.⁸ Los embarazos gemelares con mola hidatidiforme y feto aparentemente normal afectan de 0.01 a 0.001% de los embarazos.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años de edad, con antecedente de tres embarazos, un aborto y una cesárea (gemelar, un año antes). Se envió al servicio de urgencias de ginecoobstetricia del Hospital Regional Universitario de Colima con determinación de embarazo de 29 semanas de gestación, según la fecha de la última menstruación y diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Ingresó con tensión arterial de 170/100 mmHg, consciente, con buena coloración e hidratación, sin alteraciones neurológicas ni cardiorrespiratorias, con abdomen globoso por útero gestante, fondo uterino de 28 cm, signo de Chausier negativo, sin pérdidas transvaginales, modificaciones cervicales, ni edema de miembros inferiores, y con reflejos osteotendinosos profundos aumentados. Se inició estudio para enfermedad hipertensiva del embarazo. Tuvo proteinuria de 100 mg/dL y hCG de 981,725 mUI/mL.

Se realizó ultrasonido obstétrico que mostró feto único, vivo, en situación longitudinal, posición cefálica, dorso a la izquierda, frecuencia cardíaca fetal de 145 latidos/min, con fetometría promedio de 26 semanas de gestación, placenta fúndica, posterior, grado II-III. La imagen ultrasonográfica sugirió mola hidatidiforme debida, posiblemente, a embarazo gemelar (figura 1). En el ultrasonido del primer trimestre se observaron dos sacos gestacionales, uno con embrión vivo de nueve semanas y el otro sin embrión, con imagen en copos de nieve (figura 2).

El diagnóstico fue: embarazo gemelar de 29 semanas de gestación, mola hidatidiforme, preeclampsia leve y probable restricción del crecimiento intrauterino. Se inició tratamiento específico para la enfermedad hipertensiva y esquema de inductores de madurez pulmonar, por la posibilidad de interrumpir la gestación a corto plazo. El día que ingresó tuvo deterioro materno clínico y bioquímico y preeclampsia que progresó a grave, así como trabajo de parto espontáneo que evolucionó en forma precipitada.

Mediante parto eutócico se obtuvo un recién nacido vivo, de sexo masculino, con peso de 900 g, Apgar 2-5 y



Figura 1. Ultrasonido al ingreso en el que se aprecia polo cefálico e imagen en copos de nieve.



Figura 2. Ultrasonido a las nueve semanas de gestación. Se observan dos sacos gestacionales. 1: imagen en copos de nieve. 2: embrión.

edad gestacional de 29 semanas por calificación de Capurro, que falleció a los 30 días debido a complicaciones relacionadas con la prematuridad; alumbramiento dirigido con placenta completa, fusionada con el tejido de aspecto molar (figura 3). Se inició la evacuación uterina de la mola por legrado uterino instrumental, sin conseguir que fuera completa (figura 4), lo que provocó hemorragia uterina sin reacción al tratamiento farmacológico, por lo que se realizó histerectomía total abdominal.

La paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos por choque hipovolémico y descontrol del cuadro hipertensivo. Se trató con cuatro normotensores y transfusión de cuatro paquetes globulares, entre otras medidas. Tuvo evolución clínica favorable y mejoría bioquímica progresiva; egresó a los cuatro días y continuó su tratamiento en el área

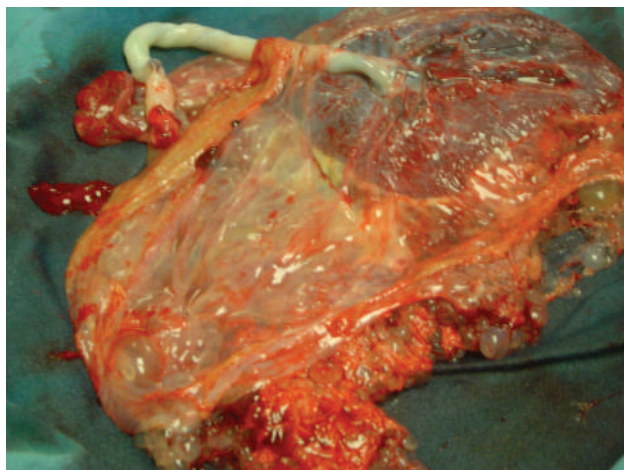


Figura 3. Placenta completa normal, de aspecto molar, fusionada con el tejido.



Figura 4. Evacuación uterina incompleta posterior a legrado uterino instrumental.

de hospitalización de ginecoobstetricia, egresó por mejoría después de ocho días de estancia intrahospitalaria.

La cuantificación de la subunidad β de la hCG disminuyó semanalmente de manera paulatina. El estudio histopatológico del tejido molar del primer saco gestacional reportó: degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, con hiperplasia moderada a grave de células del trofoblasto, degeneración hialina, necrosis, eritrocitos y tejido embrionario, por lo que se concluyó que se trató de mola parcial. El estudio histopatológico de la placenta del segundo saco gestacional (donde estaba el recién nacido) no mostró anomalías.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de masa placentaria anormal y feto coexistente como hallazgo ecográfico incluye: embarazo gemelar intrauterino normal, con mola completa, embarazo molar parcial y anomalía placentaria no molar. El diagnóstico definitivo se hace con estudios histológico y cariotípico.^{10,11} En este caso, el diagnóstico de embarazo gemelar se realizó mediante dos ultrasonidos: uno que la paciente proporcionó (el control prenatal no se hizo en el hospital de los autores), correspondiente al primer trimestre, y otro que se realizó a su ingreso. El resultado del estudio histopatológico confirmó el embarazo gemelar bicorial, biamniótico, conformado por mola parcial con embarazo normal.

La preeclampsia se manifiesta en 12 a 27% de los casos de embarazo molar;¹² si es leve puede administrar-

se tratamiento conservador y vigilar estrechamente las condiciones materno-fetales para permitir prolongar el embarazo y disminuir la morbilidad y mortalidad fetales.¹³ El tratamiento de primera intención fue conservador, se administraron corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar fetal y hubo vigilancia estrecha, con la posibilidad de interrumpir el embarazo a corto plazo por indicación materna o fetal.

En el caso de embarazo gemelar con mola hidatidiforme, algunos autores recomiendan la interrupción inmediata del embarazo por considerar que hay mayor riesgo de enfermedad trofoblástica maligna;⁹ sin embargo, se han reportado casos en los que el tratamiento conservador, mediante evaluación del estado fetal y la relación entre el estado materno y la enfermedad trofoblástica, fue exitoso. Casi siempre que hay embarazo gemelar con mola hidatidiforme y feto vivo coexistente con cariotipo normal se justifica permitir el desarrollo fetal en ausencia de complicaciones maternas.^{8,14-17} En este caso se interrumpió el embarazo por las complicaciones de la madre, secundarias a preeclampsia.

La histerotomía, como tratamiento de evacuación quirúrgica, prácticamente no se realiza, aunque puede indicarse en el embarazo molar incompleto con feto viable.¹⁸ Marcorelles y su grupo reportaron un caso en el que se extrajo el feto por vía vaginal con posterior evacuación molar.¹⁹ En el caso aquí reportado la paciente tuvo trabajo de parto precipitado que progresó hasta el final.

El legrado por aspiración y el instrumental son, en ese orden, los métodos de elección para la evacuación quirúrgica de la enfermedad trofoblástica, y la histerectomía es una alternativa en caso de paridad satisfecha o complicaciones, como: mionecrosis o perforación uterina.¹⁸ En este caso se inició la evacuación uterina mediante legrado instrumental, no se consiguió que fuera completa y hubo hemorragia obstétrica sin reacción al tratamiento farmacológico, por lo que se realizó histerectomía.

Del 80 al 85% de los embarazos molares se tratan con la evacuación, después de ésta desaparece la concentración de la subunidad β de la hCG, en un tiempo variable que depende de la cifra inicial de hCG, la cantidad de trofoblasto residual después de la evacuación y la sensibilidad de la técnica de cuantificación pero, por lo general, es de 8 a 16 semanas, con promedio de 73 días.^{18,20-22}

Se consideró que la paciente estaba en la fase Ic de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.¹⁸

Se mantiene bajo tratamiento de seguimiento, sin datos clínicos o paraclínicos de persistencia o recurrencia.

REFERENCIAS

1. Arteaga Gómez C. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Delgado UJ, Fernández Del Castillo C, editores. Ginecología y reproducción humana. Temas selectos. Tomo II. México: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2006;pp:631-7.
2. Garner EL, Goldstein DP, Feltmate CM. Gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol 2007;50(1):112-22.
3. Vassilakos P, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. Lancet 1976;1:259-61.
4. Lara MF, Alvarado MA, Candelaria M. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Ginecol Obstet Mex 2005;73:308-14.
5. Drake RD, Rao GG, McIntire DD. Gestational trophoblastic disease among hispanic women: a 21-year hospital based study. Gynecol Oncol 2006;103(1):81-86.
6. Ngan H. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2004;14:202-5.
7. Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer 2007;17(5):1124-30.
8. Niemann I, Sunde L, Petersen LK. Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. Am J Obstet Gynecol 2007;197(1):45-51.
9. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol Clin N Am 2005;32:661-84.
10. Sumigama S, Itakura A, Yamamoto T. Genetically identified complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus: comparison with conventional diagnosis. Gynecol Obstet Invest 2007;64(4):228-31.
11. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29(1):70-75.
12. Ribbeck G, Muñoz C, Gutiérrez S. Mola incompleta, eclampsia y síndrome de HELLP: un caso clínico. Rev Chil Ultrasonog 2006;9:62-66.
13. Briceño PC, Briceño SL. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio? Ginecol Obstet Mex 2006;74:537-45.
14. Ko PC, Peng HH, Soong YK. Triplet pregnancy complicated with one hydatidiform mole and preeclampsia in a 46XY female with gonadal dysgenesis. Taiwan J Obstet Gynecol 2007;46(3):276-80.
15. Guven ES, Osturk N, Deveci S. Partial molar pregnancy and coexisting fetus with diploid karyotype. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20(2):175-81.
16. Hancock BW, Martin K, Evans CA. Twin mole and viable fetus: the case for misdiagnosis. J Reprod Med 2006;51(10):825-8.

17. Mahmoud MS, Merhi Z. Complete hydatidiform mole with a surviving coexistent twin in a woman with sickle cell disease: a case report. *J Reprod Med* 2007;52(6):567-9.
18. INPer. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos de ginecología obstetricia. México: INPer 2002;pp:100-7.
19. Marcorelles P, Audrezet M, Le Bris M. Diagnosis and outcome of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(1):21-27.
20. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(3):743.
21. Kerkmeijer LG, Wielsma S, Massuger LF. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):142-6.
22. Schoeberl MR. A model for the behavior of beta-hCG after evacuation of hydatidiform moles. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):776-9.

Huevo de los dos primeros meses. Estadio ovular

La disposición del huevo es entonces muy sencilla; es una *vesícula esférica, erizada de vellosidades* en toda su superficie, que contiene en su interior *líquido amniótico*, claro y transparente, en el cual nada el feto. La caduca refleja rodea la periferia del huevo en toda su porción libre.

Dimensiones: A los dos meses cumplidos, el **feto** alcanza cuatro centímetros de largo y pesa cuatro gramos.

El volumen del **líquido amniótico** es de 40 centímetros cúbicos. La altura del útero sobre el pubis es de cuatro centímetros. Longitud del cuerpo del útero: nueve centímetros.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:14-15.

Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Juan Manuel Medina Lomelí,* Ángel Vázquez Pacheco**

RESUMEN

La infección por citomegalovirus durante el embarazo puede causar alteraciones fetales (leves a graves) e incluso la muerte. Tales efectos dependen de varios factores, como el momento en que ocurre la infección durante el embarazo y si se trata o no de una infección primaria. Es polémico si la infección por este virus limita el crecimiento intrauterino y ocasiona la muerte fetal por insuficiencia placentaria. Se comunica el caso de una paciente embarazada, en la que el perfil del crecimiento fetal y la velocimetría Doppler de la arteria umbilical fueron característicos de restricción del crecimiento intrauterino grave. También se revisa la bibliografía del tema.

Palabras clave: citomegalovirus, placentitis, restricción del crecimiento intrauterino, Doppler de la arteria umbilical.

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection during pregnancy is associated with subtle and severe fetal disease including abortion or fetal death. Such complications depend on many factors including age of gestation at the moment of infection, and whether or not it is a primary maternal infection. A controversial point is if cytomegalovirus infection is capable of causing fetal growth restriction and fetal death due to placental insufficiency. In this article we report a case of fetal growth and umbilical artery Doppler velocimetry with a typical pattern of intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. We also made a review of medical literature about this topic.

Key words: cytomegalovirus, placentitis, intrauterine growth restriction, umbilical artery Doppler.

RÉSUMÉ

L'infection par cytomégalovirus pendant la grossesse peut provoquer des altérations fœtales (légères à graves) et même la mort. Ces effets dépendent de plusieurs facteurs, comme le moment où l'infection se produit pendant la grossesse et s'il s'agit ou non d'une infection primaire. Il résulte polémique le fait de savoir si l'infection par ce virus est à l'origine de la restriction de la croissance intra-utérine et mort du fœtus par insuffisance placentaire. On rapporte le cas d'une femme enceinte, dont le profil de croissance fœtale et la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale sont caractéristiques d'une restriction de la croissance intra-utérine grave. Nous faisons aussi une révision bibliographique sur le sujet.

Mots clés: cytomégalovirus, placentite, restriction de la croissance intra-utérine, Doppler d'artère ombilicale.

RESUMO

A infecção por citomegalovírus durante a gravidez pode causar alterações fetais (de leves a graves) e inclusive a morte. Tais efeitos dependem de vários fatores, como o momento em que ocorre a infecção durante a gravidez e se, se trata ou não de uma infecção primária. Fica polêmica se a infecção por esse vírus é originária da restrição do crescimento intra-uterino e morte fetal por insuficiência placentária. Informa-se o caso de uma paciente grávida, onde o perfil do crescimento fetal e a velocimetria Doppler da artéria umbilical são características de uma restrição do crescimento intra-uterino graves.

Palavras-chave: citomegalovírus, placentite, restrição do crescimento intra-uterino, Doppler de artéria umbilical.

* Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia. Profesor adjunto del curso de la especialidad en ginecología y obstetricia impartido por la UNAM en el Hospital Español de México.

** Médico residente de cuarto año del curso de ginecología y obstetricia impartido por la UNAM en el Hospital Español de México. Hospital Español de México

Ejército Nacional 613, colonia Granada, México, DF, CP 11520. Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Medina LJM, Vázquez PA. Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):280-6.

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

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Medina Lomelí. Servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Español de México. Avenida

Las infecciones virales durante el embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad fetal o neonatal.¹ La infección por citomegalovirus es un padecimiento que, por su frecuencia y efectos, ha atraído la atención de los expertos en los últimos años. A principios del decenio de 1970 esta infección congénita comenzó a reconocerse como un problema de salud pública; hoy en día, en la mayor parte de los países europeos se realizan estudios de detección del virus a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre.²

La infección en la mujer embarazada, en su expresión clínica o subclínica, conlleva el riesgo de invasión vertical trasplacentaria hacia el feto. Este hecho puede originar diversas complicaciones, desde aborto, restricción del crecimiento intrauterino, lesiones del sistema nervioso central, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia, hiperbilirrubinemia, ictericia, miocarditis, insuficiencia cardíaca, feto hidrópico, displasia renal, coriorretinitis, alteraciones dentales, sordera, retraso mental, etc., e incluso óbito fetal y muerte neonatal.³

La gravedad de la expresión clínica depende de la etapa en que la madre adquiere la infección durante el embarazo, o si se trata de una infección primaria o recurrente. La magnitud de la afectación fetal depende de la gravedad y el grado de extensión en la placenta y el feto. El efecto en el feto o neonato es más frecuente, grave y devastador cuando se trata de una infección primaria a menor etapa del embarazo; sin embargo, Ornoy y Diav-Citrin⁴ encontraron que 60% de los niños infectados por citomegalovirus *in utero* se debió a una infección materna secundaria. Estos autores afirman que la mayoría de los niños afectados por una infección materna secundaria puede tener secuelas graves.

El examen ultrasonográfico es útil para establecer el diagnóstico de diversos trastornos fetales en distintos momentos del embarazo. El estudio ultrasonográfico del feto, destinado a evaluar su desarrollo anatómico, se realiza entre las semanas 16 y 23 de la gestación; sin embargo, a veces no se detecta un feto gravemente dañado por citomegalovirus, que un estudio ulterior puede reconocer.^{5,6} Se han descrito múltiples alteraciones fetales mediante el examen ultrasonográfico, como: ventriculomegalia, feto hidrópico no inmunitario, esplenomegalia, calcificaciones intracraneales, microcefalia, intestino ecogénico, derrames pericárdico y pleural, y oligohidramnios.

Aún se discute si esta infección puede ocasionar retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal.^{7,8}

Hace algunos años se clasificaba a los fetos con restricción del crecimiento intrauterino en dos tipos: simétrico y asimétrico. En el primero se agrupaban todas las causas en las que el potencial de crecimiento estaba disminuido y el estado nutricional conservado; en este grupo se encontraban todos los fetos con malformaciones originadas por diversas causas, incluida la infección por citomegalovirus. En el segundo se incluían los casos cuyo mecanismo fisiopatológico central fuera la desnutrición. Con el paso de los años aparecieron informes que contrariaban la clasificación de retraso en el crecimiento intrauterino, pues también los fetos con aneuploidías podían tener perfiles asimétricos⁹ y, del mismo modo, neonatos prematuros de madres con preeclampsia severa tenían un patrón simétrico.¹⁰ Así, el criterio de distinción de la restricción del crecimiento en simétrico y asimétrico ha perdido validez, ya que los perfiles morfológicos no siempre revelan el mecanismo fisiopatológico subyacente. En la actualidad, para distinguir los casos que representan dificultades en el diagnóstico se recurre a la evaluación de los cambios hemodinámicos en los vasos fetales y las arterias umbilicales.

En los fetos con pérdida del aporte de oxígeno y nutrientes se eleva la impedancia al flujo sanguíneo en el lecho placentario, todo ello como parte de su proceso fisiopatológico. Como consecuencia de lo anterior, el feto desarrolla mecanismos de adaptación, incluida la vasodilatación de las arterias cerebrales, para compensar la falta de nutrientes y oxígeno con un flujo sanguíneo mayor hacia el cerebro. Estos cambios se observan en la velocimetría Doppler de las arterias umbilicales y de la arteria cerebral media del feto, las cuales muestran cambios característicos que no suelen verse en otras variantes de la restricción del crecimiento intrauterino.¹¹

Quizá la infección placentaria por citomegalovirus, en sí, provoque algunas consecuencias en el crecimiento y desarrollo fetales; sin embargo, aún se estudia cuál es el efecto que origina la infección de la placenta *per se* en el feto. Algunos autores señalan que la insuficiencia placentaria produce diversas manifestaciones en el feto y neonato.¹² La desnutrición fetal intrauterina, secuela de la insuficiencia placentaria, es un posible mecanismo por el que se origina un óbito fetal, pero no hay estudios que demuestren las alteraciones hemodinámicas, como la ausencia de flujo diastólico o la coexistencia de flujo reverso durante la diástole en las arterias umbilicales, en los fetos infectados por citomegalovirus. Sólo se reporta

que pueden haber alteraciones en la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media relacionadas con anemia fetal, que si bien se observa en los fetos infectados por citomegalovirus, ocurre con mayor frecuencia en la infección por parvovirus B19.¹³

COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 29 años de edad, maestra de primaria, sana, con buenos hábitos de vida, grupo sanguíneo O Rh positivo y dos embarazos previos que terminaron en abortos espontáneos.

El embarazo aquí informado tuvo vigilancia prenatal regular y exámenes de rutina sin alteraciones. El examen ultrasonográfico, realizado en la semana 14, mostró un embarazo normal, compatible con la edad gestacional calculada por amenorrea; la ultrasonografía en la semana 24 mostró un feto normal en su anatomía y crecimiento. La repetición de este estudio a las 30 5/7 semanas confirmó un patrón de crecimiento normal, cuyo peso fetal estimado fue de 1,728 g.

A las 36 semanas del embarazo, con la citada información y ultrasonografía realizada el mismo día, acudió a consulta para una segunda opinión. Durante dicho examen se obtuvieron los siguientes resultados: circunferencia cefálica y diámetro biparietal compatibles con 37.3 semanas, circunferencia abdominal acorde a 33.3 semanas, y peso fetal estimado de 2,214 g. En el mismo estudio se comprobó cardiomegalia, bradicardia (69 latidos/min), derrame pericárdico y ascitis. La velocimetría Doppler de la arteria umbilical demostró el flujo diastólico reverso (figura 1), con índice de pulsatilidad de 3.79, índice de resistencia de 1.05 y relación sístole-diástole de 18.76. El estudio concluyó que había restricción del crecimiento intrauterino con signos de sufrimiento fetal. La paciente fue hospitalizada y a la exploración física se encontró tensión arterial de 126/80 mmHg y fondo uterino de 27 cm. El registro cardiotocográfico demostró un patrón silente y desaceleración tardía severa durante una contracción espontánea.

Se integró el diagnóstico de desnutrición fetal grave, con signos de sufrimiento fetal agudo, por lo que se decidió la interrupción inmediata del embarazo. Los estudios preoperatorios maternos no tuvieron alteraciones.

Al practicar la cesárea se observó líquido meconial ++/+++ y se obtuvo un neonato femenino con Apgar de

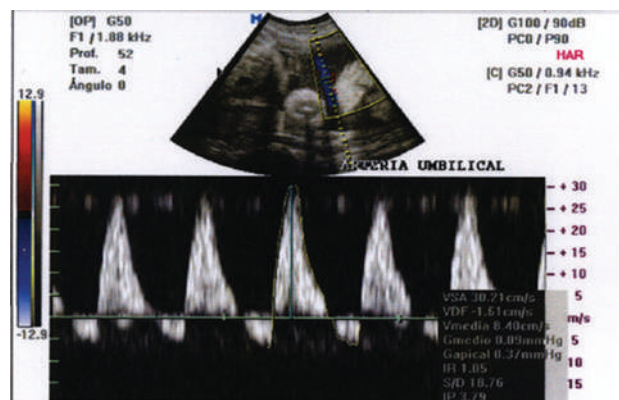


Figura 1. Velocimetría Doppler de la arteria umbilical que muestra flujo diastólico reverso.

5/7 y peso de 1,940 g. El cordón umbilical era delgado y amarillento, con dos arterias y una vena.

La evaluación posnatal reveló hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias generalizadas y sangre en el conducto digestivo. Los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron los siguientes resultados: longitud de la columna torácica compatible con 36.6 semanas de gestación, grupo sanguíneo O Rh negativo, hemoglobina de 9.1 g/dL, hematócrito de 29%, leucocitos de 8,800 x mm³, linfocitos 71% y 18,000 plaquetas/mm³. Tiempos de coagulación: TP > 120% y TTPA > 200 segundos. Se estableció el diagnóstico de septicemia grave.

El tratamiento incluyó intubación endotraqueal, equilibrio de la hipoglucemia, trasfusión de plaquetas y paquetes globulares, aplicación de antimicrobianos y medidas de sostén, pese a lo cual tuvo hemorragia cerebral parenquimatosa e insuficiencia multiorgánica; falleció a las 36 horas de vida extrauterina.

El hemocultivo y urocultivo fueron negativos. La biopsia hepática mostró cambios que sugirieron efecto citopático viral.

En la madre, la titulación de anticuerpos (IgG e IgM) a TORCH y parvovirus B19 fue positiva sólo para IgG en todos los estudios. El perfil TORCH en la recién nacida fue positivo a IgG para toxoplasmosis y citomegalovirus. La IgM para este virus estuvo dentro del rango indeterminado. La IgG para rubéola y el resto de los resultados fueron negativos.

El estudio histopatológico de la placenta demostró corionitis, compatible con infección por citomegalovirus (figura 2), y la inmunohistoquímica del tejido placentario fue positiva para citomegalovirus (figura 3).

La determinación del anticoagulante lúpico y la anticardiolipina fueron negativos en la madre.

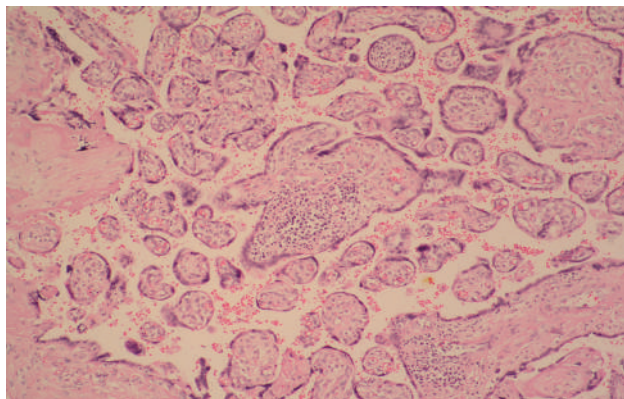


Figura 2. Estudio histopatológico que revela infección por citomegalovirus.

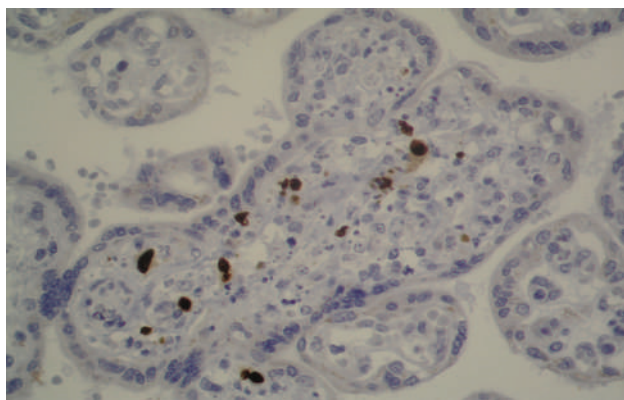


Figura 3. Inmunohistoquímica del tejido placentario positiva para citomegalovirus.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DEL CASO

El primer hallazgo relevante en la paciente fue que el peso fetal estimado resultó normal en la ultrasonografía cinco semanas antes del nacimiento, y el peso neonatal se encontró por debajo de la percentila diez. Con base en lo anterior, se supuso que hubo restricción del crecimiento intrauterino durante las últimas semanas del embarazo. Esto, aunado a las alteraciones hemodinámicas en la arteria del cordón umbilical, que denotaron el perfil característico de la desnutrición fetal intrauterina (figura 1), sugirieron un estado mórbido que produjo insuficiencia placentaria durante las últimas semanas de la gestación. Puesto que hubo evidencia de placentitis debida

a citomegalovirus, en ausencia de alguna enfermedad concomitante que ocasionara insuficiencia placentaria por un mecanismo fisiopatológico distinto, se propuso que la placentitis tardía de origen viral pudo causar la insuficiencia placentaria y, consecuentemente, restricción del crecimiento intrauterino.

No es difícil aceptar, a manera de hipótesis, que el proceso inflamatorio en las vellosidades coriales trastorne el intercambio madre-feto a través de la membrana corial, disminuya el diámetro de los vasos de las vellosidades y aumente la resistencia al flujo sanguíneo en la placenta. Esto podría resultar en reflujo diastólico en la arteria umbilical. Aunque no se realizó la necropsia, no se descartan las malformaciones; sin embargo, el examen ultrasonográfico y la valoración neonatal no demostraron algún trastorno anatómico.

Es claro que el virus produjo una infección grave en el feto, pues le ocasionó afectaciones multisistémicas, como: cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia y alteraciones en el sistema hematológico. Todo lo anterior resultó en trombocitopenia grave, anemia, linfocitosis, trastornos de la coagulación, hemorragia cerebral, insuficiencia multiorgánica y muerte. Dichos cambios son característicos de las infecciones causadas por citomegalovirus.¹⁴

Este caso demuestra que la infección por citomegalovirus puede ocasionar desnutrición fetal intrauterina. Chou y colaboradores¹⁵ proponen que la invasión placentaria por citomegalovirus origina un proceso inflamatorio que ocasiona daño del trofoblasto e invasión deficiente de las arterias espirales, similar a lo que ocurre en la preeclampsia. También señalan que la infección por citomegalovirus se relaciona con el inicio temprano de la preeclampsia y quizá sea causa inadvertida de resultados obstétricos adversos.

Se señala, como complemento de la hipótesis aquí propuesta, que el flujo reverso durante la diástole en la arteria umbilical puede deberse no sólo a la elevada resistencia al flujo sanguíneo provocado por la placentitis, sino también, como consecuencia de insuficiencia cardíaca fetal, secundaria a una miocardiopatía por el propio citomegalovirus. Lamentablemente, la ultrasonografía proporcionada por la paciente no contaba con evaluaciones hemodinámicas fetales que demostraran la insuficiencia cardíaca; sin embargo, en apoyo de esta hipótesis se comprobó cardiomegalia fetal, derrame pericárdico y ascitis. Estos hallazgos coincidieron con el diagnóstico de feto

hidrópico, cuya explicación fisiopatológica más probable es insuficiencia cardíaca fetal, sin olvidar que la anemia, también demostrada al nacimiento, es un mecanismo que contribuye con el origen de feto hidrópico. En la bibliografía médica no se encontraron alusiones a alteraciones en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical relacionadas con este mecanismo.

La hipótesis de esta comunicación sostiene que la infección por citomegalovirus causó, a la vez, placentitis (con retraso en el crecimiento intrauterino) y miocarditis. Estos sucesos ocasionaron, respectivamente, un lecho placentario de alta resistencia al flujo sanguíneo e insuficiencia cardíaca fetal; por tanto, la conjugación de ambos provocó los cambios en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical, con flujo reverso durante la diástole.

DIAGNÓSTICO

La transmisión de citomegalovirus *in utero* puede ocurrir durante una infección primaria, reactivación de una infección latente, o por la reinfección de una nueva cepa viral. Esta última se demostró por la detección de anticuerpos dirigidos contra nuevos epítopes de la glucoproteína H del citomegalovirus.¹⁶ En una infección primaria, la respuesta inmunitaria materna se genera mientras se transmite el virus al feto. En caso de recurrencia, la transmisión al feto ocurre por una respuesta inmunitaria celular y humoral preexistente. Esto hace que la viremia materna sea la regla en la infección primaria, mientras que no ocurre, o es indetectable, en una reactivación.¹⁷ Esto señala que el efecto fetal de la primera sea mayor que el de la última. La reinfección por una cepa nueva del virus tiene un comportamiento similar al de la infección primaria, pues la mayor parte de las infecciones congénitas sintomáticas se origina por cepas virales distintas a la causante de la primera infección;¹⁶ por tanto, debe realizarse el diagnóstico diferencial entre infección primaria, reinfección y reactivación.

También debe establecerse el momento en que se transmite la infección primaria, ya que cuando ocurre antes de la concepción representa menor riesgo que cuando sucede durante el embarazo, y el riesgo es particularmente alto si acontece durante el primer trimestre.

La respuesta inmunitaria de una infección primaria muestra un pico de IgM durante uno a tres meses, para luego disminuir rápidamente y volverse indetectable a los

12 meses. La respuesta de IgG durante los primeros meses depende de una variante de anticuerpos de baja afinidad por el antígeno, y posteriormente comienza la producción de IgG de alta afinidad.¹⁸

El diagnóstico de infección primaria se realiza mediante la detección de seroconversión de anticuerpos a citomegalovirus. Cuando se desconoce el estado inmunitario previo de la paciente, los anticuerpos IgM suelen ser un indicador de infección primaria, pero cuando dicho incremento se acompaña de elevadas concentraciones de IgG, debe realizarse el diagnóstico diferencial con la reactivación o reinfección por una cepa viral distinta. En esta situación, la evaluación de la afinidad de IgG es de gran ayuda, ya que la detección de anticuerpos de alta afinidad indica infección previa.¹⁹

Los estudios de detección viral o de productos virales en la sangre materna no son útiles para el diagnóstico diferencial entre infección primaria, reinfección o reactivación; sin embargo, deben realizarse para comprobar la viremia por citomegalovirus.

Si se establece la infección primaria o la reactivación materna, deberá señalarse el diagnóstico prenatal para determinar si existe o no infección fetal.

No se han identificado marcadores maternos relacionados con infección fetal. Más aún, la investigación de distintos marcadores de infección en sangre fetal, incluida la detección del virus o componentes virales, así como la de IgM, no tienen suficiente sensibilidad. Sin embargo, si se aísla el virus en la sangre fetal o se detecta la IgM, es indicativo de infección fetal. En cambio, el aislamiento de citomegalovirus en el líquido amniótico tiene especificidad de 100 y sensibilidad de 92%, por lo que se reconoce como método de referencia para el diagnóstico prenatal;¹⁸ no obstante, la sensibilidad del líquido amniótico antes de la semana 21 de gestación es baja, por lo que la amniocentesis temprana debe evitarse y, a fin de reducir la tasa de falsos negativos, es conveniente retrasarla siete semanas respecto del inicio de la infección materna.

La mayor dificultad para el diagnóstico prenatal en la infección congénita por citomegalovirus es el pronóstico, pues la detección viral en el líquido amniótico, la coexistencia de IgM o el cultivo positivo en sangre fetal son pruebas confiables de infección, pero no necesariamente indican complicación fetal grave. En consecuencia, el diagnóstico de infección fetal no supone la interrupción invariable del embarazo, y aquí es importante la ultrasonografía.²⁰

En la práctica médica, la infección fetal se sospecha por los hallazgos ecográficos, entre los que se encuentran: ventriculomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, feto hidrópico, intestino ecogénico, calcificaciones cerebrales, entre otros. En algunas pacientes puede repetirse la amniocentesis y el seguimiento ecográfico para mejorar la sensibilidad.

TRATAMIENTO

Se ha informado que las mujeres que adquieren inmunidad como resultado de una infección por citomegalovirus previa al embarazo, tienen 69% menos probabilidad de parir niños con infección congénita, en comparación con las que inicialmente son seronegativas.²¹ Esta observación permite inferir que, si bien la infección previa confiere protección, el feto sigue expuesto al riesgo de reinfección o, en menor medida, reactivación. Quizá una vacuna reduzca la tasa de infección congénita en 69% y, si fuera polivalente, aún más. Afortunadamente se evalúan diferentes vacunas que contienen distintos fragmentos virales.¹⁸

Como medida adicional de prevención primaria está la aplicación de globulina hiperinmune que reduce la carga viral materna y placentaria, y la probabilidad de infección al feto (3% de afectación en el grupo tratado vs 50% en el grupo control);²² sin embargo, esta publicación no es un estudio al azar. Los autores proponen que, aun en el caso de un feto infectado, la globulina hiperinmune puede disminuir el grado de inflamación placentaria y fetal y, de esta manera, tener una mejor perspectiva perinatal.

En nuestro medio, el diagnóstico se sospecha tardíamente por el estudio ecográfico, cuando la fetopatía ya se ha iniciado, como ocurrió en el caso aquí comunicado. La mayor esperanza para abatir las secuelas de esta infección es una vacuna polivalente.

La información disponible acerca de la aplicación de antivirales (ganciclovir y foscarnet) durante el embarazo es muy poca, por lo que su indicación en el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus aún no está respaldada.¹⁸

CONCLUSIONES

La infección materna por citomegalovirus no es prueba clara de infección fetal, pues sólo 40 a 50% de los fetos estarán infectados. El riesgo de infección fetal es mayor

durante el tercer trimestre, pero la probabilidad de afectación fetal grave es mayor cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo.²³ La comprobación de infección fetal no tiene valor pronóstico y no está universalmente relacionada con fetopatía grave, por lo que la decisión de interrumpir el embarazo no debe tomarse a la ligera.

Aún no existe un tratamiento prenatal eficaz para la infección por citomegalovirus. La globulina hiperinmune es una esperanza si se confirman los resultados de Nigro,²² y si la infección se detecta oportunamente. No obstante, el diagnóstico temprano es difícil si no se cuenta con programas de detección de seroconversión, pues la mayoría de las pacientes con infección por citomegalovirus no manifiestan síntomas y éstos pasan inadvertidos.

Este estudio demuestra que la placentitis por citomegalovirus puede ocasionar *per se* insuficiencia placentaria y retraso del crecimiento intrauterino. En fetos con restricción del crecimiento uterino, secundario a placentitis por citomegalovirus, no se encontraron publicaciones que indiquen el perfil hemodinámico de la arteria umbilical, por ello se considera importante comunicar los resultados obtenidos en esta paciente. Es lógico suponer que la insuficiencia cardíaca fetal actuó como causa concomitante de la alteración hemodinámica en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical.

El pronóstico de estos fetos no depende exclusivamente de su grado de desnutrición, sino de la magnitud de la infección viral en el organismo fetal, hallazgo que en este caso fue determinante del desenlace mortal. Teóricamente es posible que las infecciones virales afecten sólo a la placenta sin invadir al feto, y que éste se vea afectado solamente por los eventos propios de la insuficiencia placentaria. Para conocer la frecuencia con que la placentitis viral se relaciona, causalmente, con la restricción del crecimiento fetal tardío idiopático, deben realizarse estudios sistemáticos de las placentas de fetos o neonatos con restricción del crecimiento en busca del virus.

REFERENCIAS

1. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
2. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65(5):410-5.

3. Gibbs R, Sweet R, Duff P. Maternal and fetal infectious disorders. In: Creasy R, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:741-801.
4. Orny A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21(4):399-409.
5. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. *Prenat Diag* 2001;21(5):362-77.
6. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
7. Eskild A, Jenum P, Bruu A. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Escand* 2005;84(11):1035-41.
8. Kost B, Mylonas Y, Kastner R, Gengelmaier A, Friese K. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a case report of fetal death in a CMV-infected woman. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(3):265-8.
9. Nicolaides K, Snyders R, Noble P. Cordocentesis in the study of the growth-retarded fetuses. In: Divon M. editor. *Abnormal fetal growth*. New York: Elsevier, 1991;pp:163.
10. Salafia C, Minior V, Pezzullo J, Pipek E, et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks of gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049.
11. Lerner J. Fetal growth and well-being. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:159-76.
12. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best A, Adler S. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):994-1000.
13. Hernández-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides K. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442-5.
14. López CG, Ramírez RCA, Fick RE, Ibarra GAL. Hidropesía fetal no inmune. Presentación de 7 casos. *Rev Fac Med UNAM* 2000;43(4):133-7.
15. Chou D, Ma Y, Zhang J, McGrath C. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:535-41.
16. Boppana S, Rivera L, Fowler K, Mach M, Britt W. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
17. Revello M, Zavattoni M, Sarasini A, Percivalle E, et al. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infections: prognosis implications of pregnancy. *J Infect Dis* 1998;177:1170-5.
18. Revello M, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
19. Monro S, Hall B, Whybin L, Leader L, et al. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant woman. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4713-8.
20. Azam A, Vial Y, Fawer C, Zufferey J, Hohfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97(3):443-8.
21. Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289:1008-11.
22. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best A. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353(13):1350-62.
23. Stagno S, Pass R, Dworski M, Henderson RE, et al. Congenital cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.

Modo de actuar de la fuerza uterina

A la particularidad de ser el útero un órgano hueco, se debe que la fuerza de su contracción se ejerza sobre su contenido; la presión intrauterina se aumenta; el líquido amniótico y el feto son empujados hacia el polo inferior del órgano, es decir, hacia el segmento inferior y el cuello, puntos de mínima resistencia, que se adelgazan y dilatan.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:115.

Paludismo gestacional: confusión del diagnóstico con síndrome HELLP

Nayra Marizol Castillo Medina,* Julián Velázquez Fonseca,* José Antonio Hernández Pacheco,** José Luis Acevedo Tacuba***

RESUMEN

El paludismo es una de las infecciones parasitarias de mayor prevalencia en México y América Latina. Este trabajo comunica el caso de una mujer de 21 años de edad con embarazo de 38.4 semanas y hospitalización previa por paludismo, que al mostrar una prueba de gota gruesa negativa se refirió al Hospital de la Mujer de la Ciudad de México con el diagnóstico de preeclampsia y síndrome HELLP. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos evolucionó a paroxismo palúdico que permitió la identificación de *Plasmodium vivax*, por lo que se inició el tratamiento específico.

Palabras clave: paludismo gestacional, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, síndrome HELLP.

ABSTRACT

Malaria is one of the most important parasitic infections in Mexico and Latin America. Here we report a case of a 21 year-old female with 38.4 weeks of pregnancy and previous hospitalization due to malaria. Showing a thick drop negative test she was referred to Mexico City Hospital de la Mujer with presumptive diagnosis of preeclampsia and HELLP syndrome. During her stay in ICU she developed malarial paroxysm and *Plasmodium vivax* was identified, conducting to specific therapy.

Key words: gestational malaria, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, HELLP syndrome.

RÉSUMÉ

Le paludisme est une des infections parasitaires les plus importantes au Mexique et en Amérique Latine. Ce travail rapporte le cas d'une femme de 21 ans avec 38.4 semaines de grossesse et hospitalisation préalable à cause du paludisme, du fait de présenter un test de goutte épaisse négative elle est référée à l'Hôpital de la Femme de la Ville de Mexico avec le diagnostique de pré-éclampsie et syndrome de HELLP. Pendant son séjour à l'unité de soins intensifs elle évolue à paroxysme paludique qui permet l'identification du *Plasmodium vivax*, pour cela on commence le traitement spécifique.

Mots clés: paludisme gestationnel, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, syndrome de HELLP.

RESUMO

O paludismo é uma das infecções parasitárias mais importantes em México e América Latina. Este trabalho comunica o caso de uma mulher de 21 anos de idade com gravidez de 38,4ª semanas e hospitalização prévia por paludismo, ao mostrar uma prova de gota grossa negativa, se refere ao Hospital da Mulher da Cidade do México com diagnóstico de pré-eclampsia e síndrome de HELLP. Durante a sua estância na unidade de cuidados intensivos evoluciona para o paroxismo palúdico que permite a identificação do *Plasmodium vivax*, dando início ao tratamento específico.

Palavras-chave: paludismo na gravidez, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, síndrome de HELLP.

* Residente de ginecología y obstetricia.

** Médico internista adscrito al servicio de terapia intensiva para adultos.

*** Médico internista e intensivista. Jefe del servicio de terapia intensiva para adultos.
Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, México, DF.

Correspondencia: Dr. Julián Velázquez Fonseca. Ginecología y obstetricia, Hospital de la Mujer. Salvador Díaz Mirón, núm. 374, colonia Santo Tomás, CP 11340, México, DF. E-mail: tacorriendo12@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Castillo MN, Velázquez FJ, Hernández PJ, Acevedo TJ. Paludismo gestacional: confusión del diagnóstico con síndrome HELLP. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):287-91. La versión completa de este artículo también está disponible en www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El paludismo es una enfermedad sistémica causada por los protozoarios del género *Plasmodium*, a su vez transmitidos por la hembra del mosquito *Anopheles*. De las especies de *Plasmodium* la *P. falciparum* y *vivax* son las dos más relevantes desde el punto de vista epidemiológico.^{1,2}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, 40% de la población mundial vive en zonas de riesgo para contraer la enfermedad. En México, las zonas endémicas de esta infección comprenden a los estados de Chiapas, Tabasco, Campeche, Quintana Roo, Sinaloa, Chihuahua, Durango y Sonora; y su incidencia es de 3.7 por cada 100,000 habitantes.^{3,4}

El paludismo gestacional es una infección por *Plasmodium* durante el embarazo y el puerperio. En Sri-Lanka, Wickramasuriya describió la infección durante el embarazo: observó una alta incidencia de abortos y mortalidad materna. En zonas de baja prevalencia se ha demostrado mayor número de complicaciones maternas y fetales, como restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, abortos y crisis hemolíticas graves.^{5,6}

Diversos autores han demostrado aumento de la susceptibilidad a adquirir la enfermedad durante el embarazo. El padecimiento se relaciona con disminución de la respuesta Th_1 típica del embarazo, que reduce la respuesta inmunitaria celular, aunada al efecto inmunodepresor debido a la generación placentaria de cortisol, progesterona y otros corticoesteroides. Aumenta la citoaderencia de *P. falciparum* a la placenta, específicamente al sincitiotrofoblasto, influido por glucosaminoglucanos y disminuye la respuesta celular de los macrófagos placentarios.⁷ Aquí se comunica un caso de infección por *P. vivax* que se confundió con síndrome HELLP y preeclampsia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años de edad, residente del Estado de México, con embarazo de 38.4 semanas, que en su primer embarazo ingresó al servicio de urgencias del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México. Durante el interrogatorio no se registraron antecedentes familiares de importancia, sólo el de una estancia en el estado mexicano de Chiapas, tres meses antes de su ingreso.

Se refirió de un Hospital General de la Ciudad de México por cuadro clínico de dos semanas con cefalea, náusea y vómito de contenido gástrico y hepatalgia. Una semana antes de su ingreso se hospitalizó por fiebre de hasta 40 grados con mialgias, artralgias, dolor ocular y calosfríos, cuando la biometría hemática mostró plaquetas de 15,000 cel/mm³, la prueba de reacciones febriles y estudio de gota gruesa negativos, por lo que se descartó el paludismo.

Cuando ingresó al servicio de urgencias no tenía fiebre, la tensión arterial era de 130/90 mmHg, la frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto y la temperatura de 37°C. La exploración de la cabeza y el cuello no mostró ictericia de mucosas y tegumentos; la del tórax y área cardiaca fue normal, y en la hepática se observó un área de percusión de 10 cm, hepatalgia a la palpación y en el

epigastrio. No hubo esplenomegalia. La exploración de las extremidades mostró edema ++, con reflejos osteotendinosos aumentados +.

La exploración obstétrica mostró que el fondo uterino tenía 28 cm, presentación cefálica, situación longitudinal, dorso derecho, con frecuencia cardiaca fetal de 145 latidos por minuto e identificó actividad uterina irregular; el tacto vaginal demostró dilatación cervical de 3 cm con borramiento de 50%.

Se practicaron exámenes de laboratorio, que mostraron hemoglobina de 10 g/dL, hematócrito de 28%, plaquetas de 15,000 cel/mm³, leucocitos de 8,000 cel/mm³, aumento de la actividad sérica de las enzimas hepáticas con alanino-aminotransferasa (ALT) de 28 UI/L, aspartato-aminotransferasa (AST) de 69 UI/L, deshidrogenasa láctica de 600 UI, química sanguínea con creatinina sérica de 1 mg/dL, urea de 41 mg/dL, ácido úrico de 8 mg/dL, bilirrubina total de 1.6 mg/dL y bilirrubina indirecta de 1.4 mg/dL. El examen general de orina demostró 100 mg de proteínas en orina sin otro dato agregado.

Con estos datos se estableció el diagnóstico de preeclampsia y síndrome HELLP, según los criterios del *American College of Obstetricians and Gynecologists* del 2006.

Se indujo el trabajo de parto y se obtuvo un neonato femenino con peso de 2,900 g, calificación Apgar 8/9 y Capurro de 39 semanas. Luego del parto la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, en donde le transfundieron concentrados plaquetarios y le administraron tratamiento antihipertensivo con α -metildopa, 2 g/día, y dexametasona, 24 mg/día.

A las 12 horas de su ingreso manifestó hipotensión arterial, por lo que se suspendió la α -metildopa, a las 48 horas aparecieron calosfríos, fiebre de 40 grados, diaforesis y datos de hemólisis intravascular con disminución de la hemoglobina a 7.5 g/dL, con hematócrito de 21%. Durante el pico febril se practicó, de nuevo, la prueba de gota gruesa, que fue positiva para *P. vivax* (figura 1), por lo que se inició el tratamiento para erradicación de paludismo por *P. vivax* con 150 mg de cloroquina, cuatro tabletas en una sola toma el primer día y del segundo al cuarto días 300 mg diarios; luego primaquina, una tableta de 15 mg/día durante siete días, se suspendió la dexametasona y se vigiló con los exámenes de laboratorio que se muestran en el cuadro 1.

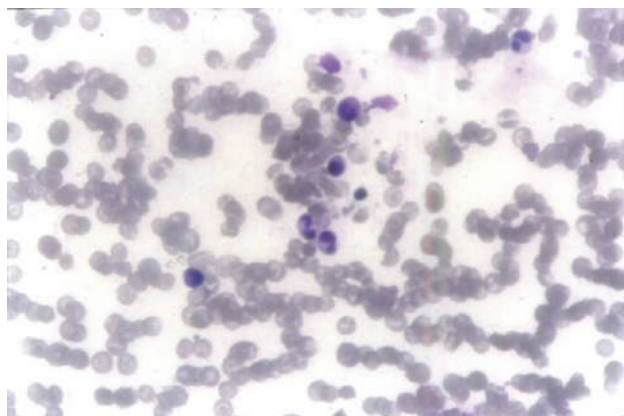


Figura 1. Frotis sanguíneo de la paciente. El eritrocito del extremo superior derecho contiene en su interior un trofozoíto único en anillo, relacionado con la existencia de gránulos de Schuffner (tinción de Giemsa).

DISCUSIÓN

El paludismo es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad maternas en las zonas endémicas, con mayor número de casos en el África subsahariana.³ Sus efectos en el embarazo, feto y neonato dependen del grado de inmunidad adquirida por la madre antes de, y la eficacia de su respuesta inmunológica durante, el embarazo, así como de la intensidad de la transmisión de la enfermedad (lo que a su vez depende de la zona en donde creció cada paciente, la transmisión es más sencilla en zonas endémicas y en éstas las mujeres desarrollan mejor inmunidad antipaludismo que en las de zonas con transmisión baja a moderada, en las que incluso puede no haber inmunidad por ausencia de exposición a *Plasmodium*).^{5,7}

Varios autores han demostrado que en las zonas endémicas las madres pueden tener la infección durante el

embarazo casi siempre de manera subclínica y que sólo se manifiesta por anemia y parasitemia placentarias. Los efectos del paludismo gestacional incluyen: restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento para la edad gestacional en zonas endémicas; sin embargo, en pacientes de zonas no endémicas con baja inmunidad, la evolución de la enfermedad es más grave en el embarazo y las complicaciones comprenden anemia grave hasta en 15% de los casos, abortos, parto prematuro en 36% y restricción del crecimiento hasta en 70%, con muerte neonatal de 3 a 8%.^{7,8}

Plasmodium vivax es el parásito predominante del paludismo en América, a diferencia de África y Asia, donde el causante es *P. malariae*. En América, en el 2000, *P. vivax* representó 82.2% del total de infecciones y el resto fueron por *P. falciparum*. En México y Centroamérica el porcentaje de casos por *P. vivax* en el mismo periodo fue de 97%. De acuerdo con Rodríguez, en el periodo de 1993 a 2000 los casos de infecciones por *Plasmodium* en el estado de Chiapas oscilaron entre 1,500 y 4,000 por año, mientras en el Estado de México y Distrito Federal se mantuvieron entre 1 y 30 casos por año, y de éstos menos del 10% se debió a *P. falciparum* y hubo sólo casos raros de *P. malariae*.^{4,9}

Estos datos importan para el caso comunicado, ya que la paciente habita en una zona de baja prevalencia y se infectó en una de alta, y su inmunidad deficiente para el parásito fue un factor que determinó la gravedad de su enfermedad.

En la infección por *Plasmodium* la anemia es un proceso debido a la hemólisis inicial ocasionada por la liberación de los merozoítos, y que se intensifica por alteraciones en la eritropoyesis por la infección de la médula ósea. Una vez establecida la infección, hay alteraciones de los

Cuadro 1. Datos de laboratorio

Prueba de laboratorio	Al ingreso	Durante la crisis hemolítica	Posterior al tratamiento
Hemoglobina (g/L)	10	7.4	8.6
Hematócrito (%)	27.9	21.6	24.9
Plaquetas (cel/mm ³)	15,000	33,000	320,000
Ácido úrico (mg/dL)	8.2	5.3	6.5
Bilirrubina ind. (mg/dL)	1.6	1.6	0.8
ALT (UI)	27	45	32
AST (UI)	71	64	28
DHL (UI)	600	465	282
Proteínas en orina (mg/día)	100	negativa	negativa

fosfolípidos de la membrana del eritrocito que modifican la maleabilidad eritrocitaria y aumentan su destrucción. Los eritrocitos infectados por el parásito están secuestrados en la microcirculación, invaden la circulación esplénica y, de esta manera, prolongan su vida media intravascular. La interacción del parásito dentro del eritrocito genera moléculas de adhesión celular que interactúan con ligandos endoteliales (trombospondina y el receptor CD36), lo que ocasiona su agregación y disminuye el flujo sanguíneo y la hipoxia tisular. La reacción inflamatoria induce la liberación del factor de necrosis tisular (FNT- α) que, una vez liberado, genera daño endotelial difuso, aumenta la permeabilidad vascular y, por consecuencia, produce edema intersticial secundario.

Los cambios en el endotelio vascular también incluyen la expresión del factor tisular, la activación del sistema de coagulación y la evolución de la coagulación intravascular diseminada, que disminuye y perpetúa la isquemia tisular sistémica; además, aumentan las moléculas de adhesión celular; y hay mayor secuestro de eritrocitos infectados.⁹⁻¹³

De esta manera, la infección de los eritrocitos en la madre y la reacción inflamatoria secundaria a la activación endotelial hacen que la infección por *Plasmodium* comparta signos y síntomas con la preeclampsia y el síndrome HELLP. Algunos estudios encontraron relación entre el paludismo y el riesgo de preeclampsia e hipertensión en el embarazo. El paludismo gestacional puede afectar la circulación placentaria, si la infección se manifiesta durante el periodo de invasión trofoblástica, en especial durante el

periodo de reestructuración de las arterias espirales, como ocurre en la preeclampsia.¹⁴

Un estudio reciente informa que el riesgo de hipertensión aumentó en primeros embarazos con variantes de paludismo placentario, inflamatorio y crónico; este efecto podría deberse a una respuesta fetal a la inflamación placentaria.¹⁴

El paroxismo palúdico se identifica con la manifestación de síndrome febril y artralgias, y sugiere la infección aguda con características periódicas que se repiten cada tres días en los casos de infección por *P. vivax* (tercianas). Las formas hemáticas infecciosas de *Plasmodium* son los esporozoítos, que pueden infectar al hígado al invadir a los hepatocitos y reproducirse en ellos, para salir en forma de merozoítos e infectar nuevamente a los eritrocitos, en los que se reproducen y reciclan la infección. *Plasmodium vivax* tiene un ciclo bicardiano de reproducción que señala la periodicidad de los paroxismos febriles de 48 horas; estos tiempos indican el inicio y final del ciclo de reproducción de los parásitos en los eritrocitos, desde su ingreso como merozoito hasta la fase esquizogónica, cuando el eritrocito es destruido y la nueva generación de merozoítos se libera al torrente sanguíneo para invadir nuevos eritrocitos.^{9,10}

En el caso que se comunica, la ausencia de fiebre y una prueba previa de gota gruesa no descartaron el diagnóstico, la manifestación del paroxismo palúdico durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos permitió identificar al parásito en sangre, ya que la prueba se hizo durante el pico febril.

Cuadro 2. Comparación de los datos clínicos y de laboratorio del síndrome HELLP y el paludismo

Datos clínicos y de laboratorio del síndrome HELLP	Criterios de Sibai	Criterios de Martin	Frecuencia de aparición en síndrome HELLP	Frecuencia de aparición en paludismo
Hemólisis				
Bilirrubina total	1.2 mg/dL	1.6 mg/dL	100%	> 30%
Deshidrogenasa láctica	600 UI	1,200 UI	100%	80%
Elevación de enzimas hepáticas	TGO > 70	TGO > 48 TGP > 24	100%	25%
Plaquetopenia	< 100,000 cel/mm ³	< 100,000 cel/mm ³	> 80%	70%
Síntomas				
Dolor hepático			63%	60%
Náusea y vómito			36%	80%
Cefalea			33%	> 90%
Hipertensión			85%	No la hay
Proteinuria			96%	No la hay

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en el paludismo incluyen: trombocitopenia en 70% de los casos (< 150,000 cel/mL), anemia en más de 25%, leucocitos en menos de 5% y elevación de las enzimas hepáticas en 25%; la hiperbilirrubinemia sólo se identifica en 30% y la elevación de la deshidrogenasa láctica en más de 80%.¹¹ El síndrome HELLP comparte con la infección por *Plasmodium* todas estas alteraciones, de manera que ambos cuadros pueden confundirse.

El signo de hipertensión puede explicarse como consecuencia de la reacción inflamatoria y, como es bien sabido, una cruz en el examen general de orina no indica proteinuria positiva. Los criterios hoy aceptados para el síndrome HELLP, publicados tanto por Sibai como por Martin, y los síntomas encontrados son semejantes a los observados en la paciente (cuadro 2).

CONCLUSIÓN

Las pacientes embarazadas tienen mayor susceptibilidad y riesgo de manifestar formas graves de paludismo si transitan de una zona de menor a otra de mayor incidencia. En zonas endémicas debe considerarse el diagnóstico diferencial para el síndrome HELLP, por sus características clínicas y de laboratorio. Este caso ilustra que en zonas de baja incidencia la infección por *Plasmodium vivax* debe considerarse en el diagnóstico diferencial del síndrome HELLP si las pacientes visitaron zonas endémicas.^{15,16}

REFERENCIAS

1. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7(2):118-25.
2. World Health Organization. Roll back malaria, a global partnership. 2002. Disponible en internet en la URL: <http://www.rbm.who.int/>
3. Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995;11(5):178-83.
4. Pan American Health Organization. Regional office of the World Health Organization. Malaria en México: Time Series Epidemiological Data from 1998 to 2004. Disponible en internet en la URL: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/mal-2005-mex>
5. Piñeros G, Blair S. Malaria y embarazo. *Infectio* 2002;6(3):168-76.
6. ACOG Committee on Practice Bulletin—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-67.
7. Diagne N, Rogier C, Sokhna C, Tall A, et al. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 2000;343(9):598-603.
8. Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question. *Malaria J* 2007;6:15.
9. Contreras-Ochoa C, Ramsey JM. Gametocitos de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*: etapas relegadas en el desarrollo de vacunas. *Salud Publica Mex* 2004;46(1):64-70.
10. Malagón F. El origen del paroxismo malárico. *Rev Med IMSS* 2005;43(1):83-88.
11. Mandell Benet & Dolin. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005;p:9.
12. Brito BB, Castro GC, Vidal GV. Síndrome de HELLP y otras microangiopatías. En: Medicina crítica y terapia intensiva en obstetricia. 1^a ed. México: Intersistemas editores, 2007;pp:241-7.
13. Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, von Gaertner C, Boyé R, et al. Detection and clinical manifestation of placental malaria in southern Ghana. *Malar J* 2006;5:119.
14. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* 2007;7(2):105-17.
15. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai, KL, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999; 354(9178):546-9.
16. Muehlenbachs A, Mutabingwa TK, Edmonds S, Fried M, Duffy PE. Hypertension and maternal-fetal conflict during placental malaria. *PLoS Med* 2006;3(11):e446.

Caracteres de la fuerza uterina

Siendo el útero un órgano muscular de fibras lisas, su fuerza no puede ejecutarse más que con intermitencias en forma de contracciones.

Las contracciones uterinas se efectúan en forma de ondas peristálticas que parten del fondo del útero y se dirigen al cuello uterino.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:114.

*Valor clínico de los exámenes del moco cervical**

*Por los doctores J. Jesús CONTRERAS y Arcelia CEDI.
Sociedad de Obstetricia y Ginecología
de San Luis Potosí, SLP, México.*

En las investigaciones sobre esterilidad, la gran mayoría de los autores que estudian este problema, de acuerdo con los criterios modernos, están acordes en reconocer la importancia de las exploraciones complementarias, como la temperatura basal, la biopsia de endometrio, las pruebas de permeabilidad tubaria, citología vaginal, etc. Sin embargo, apenas mencionan unos cuantos de ellos, los estudios sobre moco cervical, en lo relativo a sus imágenes, no obstante que como veremos más adelante existen reportes sobre este tema desde 1855.

Creemos por lo tanto, que a este método de investigación no se le ha dado ni la divulgación, ni la importancia debida, ya que existen pocos reportes e investigaciones de los hallazgos hechos a este respecto, no obstante lo fácil del método.

Aun cuando en estudios verificados por TOPKINS, PAPANICOLAU y otros autores, notaron que no hay modificaciones apreciables en el ciclo del epitelio endocervical; ya en 1855 reporta SMITH sus investigaciones sobre los cambios cíclicos del moco cervical, advirtiendo que al principio y final de dicho ciclo la cantidad era de 60 mg y variando entre 200 a 700 mg en la época de la ovulación.

SEGUY, VIMEUX y SIMONET fueron los primeros en observar que durante la ovulación el moco es más abundante

y viscoso, llegando en ocasiones a presentar hasta un tinte sanguinolento y que la inseminación artificial tenía éxito, si se practicaba cuando el moco presentaba dichos caracteres.

SHETTLES, LAMAR y DELFS en observaciones hechas en 1940, notaron que el moco es más viscoso, translúcido y alcalino, siendo más fácilmente penetrable por los espermatozoides durante la ovulación.

VIERGIVER y POMMERENKE en 1944, midiendo la cantidad de moco y relacionándola con los cambios de la temperatura basal, notaron que la cantidad de moco secretada es constante para cada persona y que se producía un aumento en su cantidad entre el octavo y el quinceavo día del ciclo, durando esta fase secretora 3 a 5 días; precediendo dicha secreción máxima en uno a tres días a la elevación de la temperatura basal.

CONILL MONTABIO cita el treceavo y catorceavo días como correspondientes a la fase secretora máxima.

MORICARD demostró que mediante la administración de estrógenos aumenta la cantidad de moco; sabemos además que el cuello uterino, como todos los tejidos de origen mulleriano, responden a los estímulos hormonales.

PAPANICOLAU en 1948 notó que cuando se extiende el moco cervical en una laminilla y se deja secar, se forma una cristalización con arborización, la cual se presentaba más frecuentemente durante la ovulación.

Fue RYDBERG quien denominó a este fenómeno cristalización en hojas de helecho.

LANDSTROM y LANG encontraron que dicha cristalización se debía al cloruro de sodio y mucina, y reportan la composición química que aparece en el cuadro 1.

* Tema recomendado y leído en la III Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia, Guadalajara, septiembre 18 de 1952.

Cuadro 1. Composición química de la cristalización

<i>Componente</i>	<i>mg</i>
Cantidad de secreción examinada	365.3
Materia seca	5.9
Cenizas en total	3.1
Materia orgánica	2.8
Cloruros en forma de cloruro de sodio	3.0

Para SCHROEDER, HINRICHS y KESZLER el tapón cervical tendría la composición que se muestra en el cuadro 2.

Encuentran, además, que este tapón tiene una alcalinidad pH de 8 y su estado físico sería un coloide en solución, y midiendo el pH del moco situado a la entrada del cuello, encuentran que como término medio corresponde a 6.5; llegando en la mitad de las mujeres estériles a ser de 3.6 a 5.9.

Cuadro 2. Composición del tapón cervical

Agua	97%
Albúmina	1.5%
Substancias reductoras	0.3%
Cenizas	1%

MÉTODO

Todos los autores están de acuerdo, con muy ligeras variaciones, con el método original. Consistente en, una vez aplicado el espejo vaginal, y después de limpiar la secreción exocervical, aspirar por medio de una pipeta o jeringa el moco del endocervix, el cual se extiende sobre una laminilla y se deja secar, ya espontáneamente, durante 24 horas o en la flama según sugiere CAMPOS DA PAZ.

Observándolo al microscopio se ven aparecer dos imágenes, una que aparece del quinto al vigésimo segundo días del ciclo, en helecho y otra de tipo celular el resto de los días 2 y 3.

ROLAND, que es uno de los autores que ha hecho estudios más completos sobre este tema, estudiando un grupo de enfermas encontró:

1) En pacientes estériles debido a ciclos anovulatorios, confirmados por biopsia endometrial, citología vaginal y temperatura basal, los frotis de moco mostraron imagen persistente en helecho hasta el principio del

sangrado menstrual.

Por lo que cree que dicha imagen sea debida en estos casos a la actividad estrogénica, ya que en ellos no hay actividad progestacional y opina que este método puede constituir una prueba sencilla para determinar la existencia o ausencia de ovulación.

2) En mujeres menopáusicas, los frotis no mostraron imagen en helecho, en cambio administrando dosis altas de benzoato alfa estradiol (10,000 U rata), aparece a los pocos días la imagen de arborización, desapareciendo dicha imagen al suspender el tratamiento. Por lo cual piensa que la imagen de cristalización puede ser debida a la secreción de estrógenos, que obran según LANDERSTROM sobre el metabolismo del cloruro de sodio y la mucina.

3) En embarazadas no apareció la imagen en helecho antes del tercer mes, solamente acúmulos compactos celulares y sólo en unas cuantas se encontró imagen de arborización después del cuarto mes.

En estos casos, cree que no se encuentra imagen de arborización en los primeros meses, debido a la persistencia del cuerpo amarillo, ya que CAMPOS DA PAZ encontró que dicha progesterona inhibe la cristalización.

Y concluye que este método puede ser usado como diagnóstico de embarazo, ya que ha encontrado 99% de positividad en 200 casos observados.

Estos hechos están de acuerdo con los resultados obtenidos en la ciudad de México por GUERRERO ALLENDE, el cual reporta 100% de casos positivos, estudiando 14 enfermas.

ROLAND termina su reporte insistiendo en que este método es más sencillo en el estudio de la ovulación, actividad estrogénica y diagnóstico de embarazo, que otros más complicados, como son la biopsia endometrial, la citología vaginal, la temperatura basal, etc.

CASUÍSTICA

Hemos estudiado 50 frotis de moco cervical: 37 de embarazadas de 1 a 8 1/2 meses, 6 de enfermas con amenorrea funcional entre 1 y 6 meses, 3 de enfermas en periodo estrogénico comprobado por citología vaginal, 2 en periodo luteínico, también comprobado con citología vaginal y 2 de menopáusicas (cuadro 3).

Cuadro 3. Imágenes de moco cervical observadas en 50 mujeres

Embarazadas	37	Amenorreas funcionales	6
Citologías vaginales	2	Citologías vaginales	6
Reacciones de Friedman	2	Luteínicas	4
RESULTADOS:		En fase de transición	2
Imagen celular pura	28	Reacciones de Friedman (neg.)	2
Imagen mixta con pequeñas zonas de cristalización	8	RESULTADOS:	
Con grandes zonas	1	Imagen mixta	6
Enfermas en periodo estrogénico	3	Con grandes zonas de cristalización	2
Citologías vaginales	3	Enfermas en periodo luteínico	2
RESULTADOS:		Citologías vaginales	2
Imagen en helecho	2	RESULTADOS:	
Imagen mixta (citología fase transicional)	1	Imagen celular	1
Menopáusicas		Imagen en helecho (citología estrogénica)	1
Imagen celular pura		2	
		2	

RESULTADOS

Estamos de acuerdo con los diversos autores y no vamos a insistir en ello, en lo referente a los cambios que sufre el moco cervical en las fases del ciclo menstrual y el aumento en cantidad, transparencia y fluidez que presenta en los días cercanos a la ovulación.

En las 37 embarazadas nosotros no encontramos más que en 8 de ellas imagen, que llamamos mixta, con pequeñas zonas de cristalización, y sólo en una de ellas aparecieron abundantes zonas en helecho; de estas sólo dos correspondían a embarazo de 3 meses. En cambio en las 28 enfermas restantes la imagen fue celular pura. GUERRERO ALLENDE difiere en sus reportes, pues él ha encontrado tanto en el embarazo temprano como en el tardío, imágenes de pequeñas zonas de cristalización.

En dos de nuestras enfermas con embarazo de dos meses, el cuadro de citología vaginal fue gravídico y la prueba de Friedman positiva.

En algunos frotis encontramos verdaderos acúmulos celulares dando una imagen de apariencia acartonada.

En el grupo de enfermas con amenorrea funcional se encontraron puras imágenes mixtas, algunas con pequeñas zonas de cristalización; en dos de ellas se hicieron reacciones de Friedman con resultados negativos, en cuatro la citología vaginal fue luteínica y en las dos restantes en fase de transición.

En las tres enfermas en periodo estrogénico, dos presentaron imagen en helecho y una imagen mixta, en esta última la citología vaginal fue en fase de transición.

En los dos casos en periodo luteínico, una presentó imagen en helecho (figura 1 a) y otra imagen celular (figura 1 b), en la primera la citología vaginal fue estrogénica.

En las enfermas menopáusicas la imagen fue celular pura (figura 1 c).

En una enferma con cervicitis se encontró además de la imagen de moco gran cantidad de leucocitos, y en otra que presentaba un moco sanguinolento, se identificó además la presencia de hematíes. C: quinto, sexto y séptimo.

Todas las anteriores observaciones tienen una importancia capital, relacionándolas al interesante capítulo de la esterilidad.

Es con el escurrimiento vaginal donde se estudian 2 pruebas, la de HUHNER y la de KURZROCK MILLER, las cuales revelan la modificación transitoria de la acidez vaginal por la alcalinidad de la secreción cervical, que es una condición para el cinetismo del espermatozoide, en su paso a través del canal cervical hacia la trompa.

Pues se ha hecho notar que las secreciones vaginales normales, al ser ácidas, matan a los espermatozoides, por lo cual, según algunos, los que pueden ascender a la cavidad uterina son los que se depositan directamente sobre el cuello, ya que su secreción es alcalina, sobre todo entre el noveno y el décimo noveno días del ciclo; obrando como polo positivo la secreción cervical y como negativo la secreción vaginal; según otros, el producto mucoso alcalino del canal cervical, al depositarse en el fondo de saco vaginal, disminuye la acidez de dicho medio, donde es depositado el semen, cumpliendo así un papel decisivo en la vida del espermatozoide.

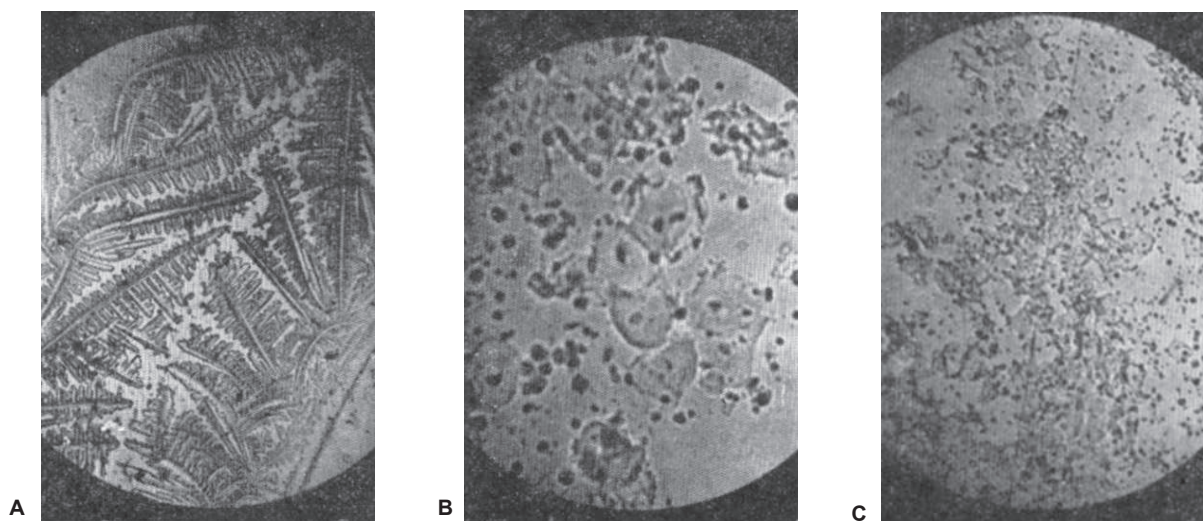


Figura 1. A. Imagen en helecho. B. Imagen celular. C. Imagen celular pura.

SHETTLES encontró, además, que la secreción del cuello es casi impenetrable por el espermatozoide, excepto cuatro o cinco días antes de la ovulación, durante los cuales dicha secreción se hace más abundante, alcalina, etc., constituyendo por lo tanto un medio más favorable para los espermatozoides (figura 2).

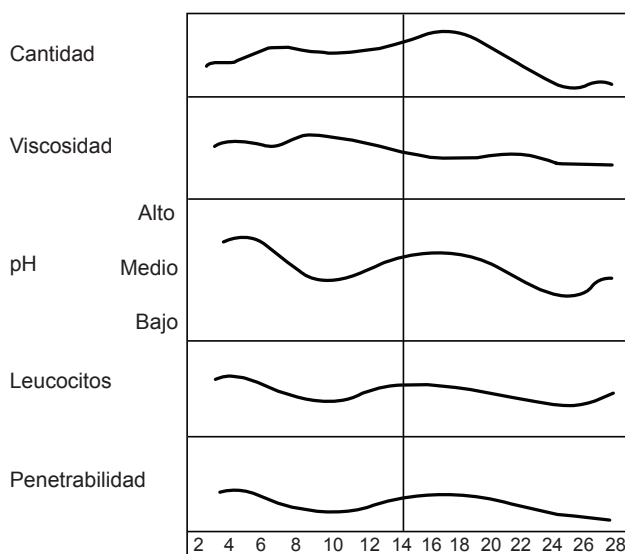


Figura 2. Gráfica de las características de las secreciones vaginales durante el periodo.

Estas investigaciones son de inestimable valor clínico en el tratamiento de la esterilidad, pues investigando estos cambios se puede conocer el momento en que debe hacerse la inseminación artificial y la fecha probable en que se produzca la concepción.

COMENTARIO

Nos hemos permitido presentar nuestros pocos casos personales, sabiendo de antemano que pocas conclusiones se podrán sacar de ellos, con objeto de despertar el interés por esta sencilla prueba, la cual puede dar material para estudios futuros, pues es evidente la facilidad y sencillez con que pueden apreciarse las imágenes que aparecen en los frotis del moco cervical.

CONCLUSIONES

1ª Aun cuando tenemos poca experiencia en este método, creemos que constituye una prueba de extraordinaria sencillez y fácil interpretación, y que proporciona en cambio datos de interés, para determinar grados de actividad hormonal, época de ovulación y diagnóstico de embarazo.

2ª Nuestros resultados confirman los obtenidos por otros autores.

3ª Es indudable la correlación que existe entre los resultados obtenidos por este método, con la citología vaginal y la prueba de Friedman.

REFERENCIAS

1. ROLAND M. Am. J. Obstet Gynec, 1952.
2. GUERRERO ALLENDE J. Estudios de la cristalización del moco cervical. Estudios sobre esterilidad (México). Vol. III. núm. 2, abril 1952.
3. LANDERSTROM y LANG. Citado por Roland (núm. 1).
4. LÓPEZ y GUERRERO CD. Etiopatología, clasificación y exploración en la esterilidad de origen cervical. Estudios sobre esterilidad (México) Vol. III, núm. 4, octubre, 1952.
5. MORICARD R. Citado por Roland (núm. 1).
6. ZENTENO G. Lecciones de Ginecología. Edit. Méndez (México, 1947).
7. PAPANICOLAU G. Citado por Roland (núm. 1).
8. SIEGLER SL. Fertility in Women. Lippincot, 1944.
9. POMMERENKE WT. Citado por Roland (núm. 1).
10. HOFFMAN. Female Endocrinology. Saunders, 1944.
11. CONNILL MONTBIO. Tratado de Ginecología. Labor, 1946.
12. UZANDIZAGA M. Cervicitis. Labor, monografía.
13. CLAVERO NÚÑEZ JA. Esterilidad Matrimonial, 1949.
14. WARTON L. Ginecología. University, 1950.
15. RYDBERG E. Citado por Roland (núm. 1) .
16. CAMPOS DA PAZ A. Citado por Roland (núm. 1).