



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 75, número 4, abril 2007

CONTENIDO

EDITORIAL

179 *Carlos Fernández del Castillo S.*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 181 **Efectos clínicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico**
Carlos G. Galindo G, Imelda Hernández M, Aquiles R. Ayala
- 187 **Lesiones ureterales atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología**
Diego Meraz Ávila, Silvia Rodríguez Colorado, Carlos Ramírez Isarraraz, Laura Escobar del Barco, Gerardo Quiroz Garza
- 193 **Correlación entre la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés como métodos de vigilancia fetal antes del parto**
Miguel Ángel Guerrero Casillas, Gustavo Romero Gutiérrez, Roberto Molina Rodríguez, Gabriel Guzmán Mena
- 200 **Cambio en la secreción pulsátil y en la respuesta de la hormona luteinizante a la naloxona en relación con el daño testicular**
Carlos A. Villanueva Díaz, Rubén Pineda Viedas, Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez, Armando Juárez Ben-go

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 205 **Microarreglos de ADN y cáncer cervicouterino: identificación de marcadores tumorales**
CG Acevedo Rocha, E Álvarez, G Zafra de la Rosa, M Álvarez Navarro, P Gariglio

CASOS CLÍNICOS

- 214 **Rotura del cordón umbilical y vasa previa: comunicación de un caso**
Criseida Soto García, Fernando Germes Piña
- 219 **Embarazo ectópico cornual. Comunicación de un caso y revisión retrospectiva de cinco años**
Leonardo Ramírez Arreola, Leyza Angélica Nieto Galicia, Alfredo Escobar Valencia, Miguel Ángel Cerón Saldaña
- 224 **Diabetes insípida y embarazo**
Oswaldo Gutiérrez Cruz, Ricardo Careaga Benítez

HACE 55 AÑOS

- 230 **Problemas deontológicos y éticos en ginecología**
Benjamín Bandera

CONTENT

EDITORIAL

179 *Carlos Fernández del Castillo S.*

ORIGINAL ARTICLES

- 181 **Clinical effects of metformin in patients with polycystic ovarian syndrome**
Carlos G. Galindo G, Imelda Hernández M, Aquiles R. Ayala
- 187 **Ureteral injury at the National Institute of Perinatology**
Diego Meraz Ávila, Silvia Rodríguez Colorado, Carlos Ramírez Isarraraz, Laura Escobar del Barco, Gerardo Quiroz Garza
- 193 **Correlation between Doppler fluxometry of middle cerebral artery/umbilical and non stress test as methods of antepartum fetal surveillance**
Miguel Ángel Guerrero Casillas, Gustavo Romero Gutiérrez, Roberto Molina Rodríguez, Gabriel Guzmán Mena
- 200 **Change of pulsatile release and luteinizing hormone response to naloxone related to testicle damage**
Carlos A. Villanueva Díaz, Rubén Pineda Viedas, Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez, Armando Juárez Ben-go

REVIEW ARTICLE

- 205 **Cervical cancer and DNA microarrays: Tumour marker identification**
CG Acevedo Rocha, E Álvarez, G Zafra de la Rosa, M Álvarez Navarro, P Gariglio

CLINICAL CASES

- 214 **Umbilical cord rupture and vasa previa: a report of a case**
Criseida Soto García, Fernando Germes Piña
- 219 **Cornual ectopic pregnancy. A report of a case and five-year-retrospective review**
Leonardo Ramírez Arreola, Leyza Angélica Nieto Galicia, Alfredo Escobar Valencia, Miguel Ángel Cerón Saldaña
- 224 **Diabetes insipidus and pregnancy**
Oswaldo Gutiérrez Cruz, Ricardo Careaga Benítez

55 YEARS AGO

- 230 **Deontological and ethical problems in gynecology**
Benjamín Bandera



CONTENU

EDITORIAL

- 179 Carlos Fernández del Castillo S.

ARTICLES ORIGINAUX

- 181 **Effets cliniques de metformine chez des patientes avec syndrome d'ovaire polykystique**
Carlos G. Galindo G, Imelda Hernández M, Aquiles R. Ayala
- 187 **Lésions urétrales traitées à l'Institut National de Périnatalogie**
Diego Meraz Ávila, Silvia Rodríguez Colorado, Carlos Ramírez Isarraraz, Laura Escobar del Barco, Gerardo Quiroz Garza
- 193 **Corrélation entre la fluxmétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale et l'examen de réactivité fœtale comme méthodes de surveillance fœtale avant l'accouchement**
Miguel Ángel Guerrero Casillas, Gustavo Romero Gutiérrez, Roberto Molina Rodríguez, Gabriel Guzmán Mena
- 200 **Changement dans la sécrétion pulsatile et dans la réponse d'hormone lutéinisante à la naloxone en relation avec le dommage testiculaire**
Carlos A. Villanueva Díaz, Rubén Pineda Viedas, Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez, Armando Juárez Ben-go

ARTICLE DE RÉVISION

- 205 **Micro réglages d'ADN et cancer du col utérin : identification de marqueurs tumoraux**
CG Acevedo Rocha, E Álvarez, G Zafra de la Rosa, M Álvarez Navarro, P Gariglio

CAS CLINIQUES

- 214 **Rupture du cordon ombilical et vasa praevia : communiqué d'un cas**
Criseida Soto García, Fernando Germes Piña
- 219 **Grossesse ectopique cornuale. Communiqué d'un cas et révision rétrospective de cinq ans**
Leonardo Ramírez Arreola, Leyza Angélica Nieto Galicia, Alfredo Escobar Valencia, Miguel Ángel Cerón Saldaña
- 224 **Diabète insipide et grossesse**
Oswaldo Gutiérrez Cruz, Ricardo Careaga Benítez

IL Y A 55 ANS

- 230 **Problèmes déontologiques et éthiques en gynécologie**
Benjamín Bandera

CONTEÚDO

EDITORIAL

- 179 Carlos Fernández del Castillo S.

ARTIGOS ORIGINAIS

- 181 **Efeitos clínicos de metformina em pacientes com síndrome de ovário policístico**
Carlos G. Galindo G, Imelda Hernández M, Aquiles R. Ayala
- 187 **Lesões ureterais atendidas no Instituto Nacional de Perinatologia**
Diego Meraz Ávila, Silvia Rodríguez Colorado, Carlos Ramírez Isarraraz, Laura Escobar del Barco, Gerardo Quiroz Garza
- 193 **Correlação entre a fluxometria Doppler da artéria cerebral média/umbilical e a prova sem estresse como métodos de vigilância fetal antes do parto**
Miguel Ángel Guerrero Casillas, Gustavo Romero Gutiérrez, Roberto Molina Rodríguez, Gabriel Guzmán Mena
- 200 **Mudança na secreção pulsátil e na resposta de hormônio luteinizante à naloxona em relação com o prejuízo testicular**
Carlos A. Villanueva Díaz, Rubén Pineda Viedas, Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez, Armando Juárez Ben-go

ARTIGO DE REVISÃO

- 205 **Microarranjos de ADN e câncer cervicouterino: identificação de marcadores tumorais**
CG Acevedo Rocha, E Álvarez, G Zafra de la Rosa, M Álvarez Navarro, P Gariglio

CASOS CLÍNICOS

- 214 **Rotura do cordão umbilical e vasa prévia: relatório de um caso**
Criseida Soto García, Fernando Germes Piña
- 219 **Gravidez ectópica cornual. Comunicação de um caso e revisão retrospectiva de cinco anos**
Leonardo Ramírez Arreola, Leyza Angélica Nieto Galicia, Alfredo Escobar Valencia, Miguel Ángel Cerón Saldaña
- 224 **Diabetes insípida e gravidez**
Oswaldo Gutiérrez Cruz, Ricardo Careaga Benítez

HÁ 55 ANOS

- 230 **Problemas deontológicos e éticos na ginecologia**
Benjamín Bandera

El análisis de la frecuencia cardíaca fetal, conocida como prueba sin estrés, es aceptada como prueba de tamizaje de bienestar fetal. Sin embargo, consume tiempo y es frecuente la dificultad para interpretar la prueba, debido a que tiene una baja sensibilidad y un alto resultado en falsos positivos. Los cambios en la frecuencia cardíaca fetal sólo pueden presentar un estado cardiorrespiratorio actual de la unidad feto placentaria pero no reflejan la afectación crónica de la reserva placentaria. Puesto que en nuestro medio no existe un estudio que haya analizado si hay alguna correlación entre el índice de resistencia de la arteria cerebral media y la arteria umbilical y la prueba sin estrés como predictores de malos resultados perinatales, un grupo de ginecoobstetras de la ciudad de León, Guanajuato, efectuó una investigación al respecto de la que aquí se comunican sus resultados.

Los datos acerca de la secreción pulsátil de la hormona luteinizante en pacientes con oligospermia normogonadotrópica, también llamada idiopática, son motivo de controversia debido a que algunos autores han reportado que ésta es menor que en sujetos normales, en tanto que otros autores han encontrado que la frecuencia de pulsos es mayor. En esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se incluye una investigación original en la que se analizó la secreción pulsátil de hormona luteinizante y la respuesta de esta hormona a la infusión de naloxona con la finalidad de conocer si la secreción pulsátil de LH y el estado del tono de oligospermia normogonadotrópica cambia en relación con el grado de daño testicular.

En la cirugía ginecológica y obstétrica se sigue presentando la lesión ureteral transoperatoria como una complicación quirúrgica que constituye un problema para el cirujano ginecoobstetra, ya que a pesar de los esfuerzos por evitarla puede sobrevenir. La frecuencia de las lesiones ureterales se ha demostrado en 0.5 al 1% en toda la cirugía pélvica. Los métodos que han demostrado, según algunas revisiones, disminuir la frecuencia de las lesiones uretera-

les incluyen la localización de los mismos y la evaluación de su función en el transoperatorio. Aquí se incluye un artículo original que tuvo como objetivo determinar la incidencia de lesiones ureterales en el Instituto Nacional de Perinatología y conocer las variables que se asocian con lesión ureteral como complicación de los procedimientos operatorios en ginecoobstetricia.

El cáncer cervicouterino representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres que viven en los países en vías de desarrollo y la segunda neoplasia más común en la mujer en todo el mundo. Su existencia se relaciona con la infección por los virus del papiloma humano de alto riesgo, pero no por los de bajo riesgo, puesto que los tipos oncogénicos 16 y 18 se han encontrado en todo el mundo en más del 70% de todas las biopsias. Se estima que de todas las mujeres, 80% son infectadas por los virus del papiloma humano en algún periodo de su vida y que sólo 10% desarrollará cambios precancerosos en el tejido cervical. Aquí se incluye una interesante revisión a propósito de los microarreglos de ADN y cáncer cervicouterino. En este artículo se señala, como perspectiva de este problema de salud, que queda la alternativa de la revolución genómica y, en particular, la transcriptómica, como uno de los mejores caminos para poder entender y combatir con gran eficacia una enfermedad que quita la vida cada dos horas, en promedio, a una mujer mexicana en edad productiva.

En la sección Hace 55 años, el doctor Benjamín Bandera se refiere a los problemas deontológicos y éticos en ginecología. El doctor Bandera nos recuerda que: "... el ginecólogo deberá aumentar su espíritu observador, no sólo en su paciente, sino en sus familiares y en el medio en que ésta se desarrolla y abarcará, además del aspecto médico, el social y el sentimental. Si la discreción es indispensable en el trato de todo enfermo, si se trata de señoras que con frecuencia exageran y comprenden parcialmente las explicaciones, la reserva del especialista debe ser estricta y sus palabras pesarse una por una, ya que pueden ser el objeto de una pequeña tragedia íntima o bien la base para alterar la paz de un hogar..."

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

Dr. Carlos Fernández del Castillo S.

Efectos clínicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Carlos G. Galindo G,* Imelda Hernández M,* Aquiles R. Ayala*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: comprobar los efectos médicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Pacientes y métodos: estudio clínico prospectivo, longitudinal y experimental realizado a un grupo de 10 mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico de este padecimiento se estableció con base en el peso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera, además de los siguientes análisis clínicos basales (primeros días del ciclo menstrual): ultrasonido endovaginal, perfil tiroideo, concentraciones de prolactina, glucosa, insulina, testosterona, androstenediona, 17- α -hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona sulfatada y cortisol. La resistencia a la insulina se determinó mediante la fórmula del modelo homeostático y la relación glucosa-insulina por la escala Ferriman-Gallwey. Las pacientes recibieron 500 mg de metformina cada 12 horas durante tres meses.

Resultados: 8 de 10 pacientes completaron el tratamiento; se redujo la concentración de insulina basal y la resistencia a la insulina; su diferencia fue significativa para el modelo homeostático. El hirsutismo disminuyó 35.07% en relación con el puntaje otorgado al inicio del tratamiento. No hubo regulación del ciclo menstrual, pero se registró sangrado catamenial en 42.85% de las pacientes en el segundo o tercer mes de tratamiento. No se observaron modificaciones en el peso, IMC o características ováricas.

Conclusión: la metformina no regula los ciclos menstruales, pero restaura los casos que cursan con amenorrea; reduce significativamente las concentraciones basales de insulina, la resistencia a la insulina y el hirsutismo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Palabras clave: resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico, metformina.

ABSTRACT

Objective: To verify the medical effects of metformin in polycystic ovary syndrome patients.

Method: 10 women with polycystic ovary syndrome were including in this prospective clinical study. After a baseline workup, body mass index (BMI) and waist hip index (WHI) were measured; the diagnosis of polycystic ovary syndrome was achieved with the following basal clinical studies: vaginal ultrasound, prolactin, thyroid profile, glucose, insulin, testosterone, androstenedione, 17-hydroxiprogesterone, dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol. The diagnosis of insulin resistance was achieved by model homeostasis assessment and the relationship glucose/insulin. Patients were given 500 mg of metformin twice a day for 3 months and reevaluated.

Results: 8 of 10 patients who completed treatment, showed significant improvement in insulin resistance (only by homeostasis model); there were decrease in hirsutism (mean of 35.07%), without improve menstrual cyclicity, although we achieved at least one menstruation in 42.85% in cases with amenorrhea after 2 or 3 months of treatment. There were no changes in weight, BMI neither in ovarian volume and number of follicles.

Conclusion: A 3 month course of metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome did not improve menstrual cyclicity, albeit significant decrease in insulin, insulin resistance and hirsutism was obtained.

Key words: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, metformin.

RÉSUMÉ

Objectif : déterminer les effets de metformine, pendant trois mois de traitement, sur les manifestations androgéniques, insuline et régulation du patron menstruel chez des femmes avec syndrome d'ovaire polykystique.

Patients et méthodes : étude clinique prospective qui a inclus 10 femmes avec syndrome d'ovaire polykystique. Pour réaliser le diagnostic de cette souffrance on a déterminé le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'indice taille-hanche, en plus des analyses cliniques basales suivantes (premiers jours du cycle menstruel): ultrason endovaginal, concentration de prolactine, profil thyroïdien, glucose, insuline, testostérone, androsténone, 17- α -hydroxyprogesterone, déhydroépiandrostérone sulfatée et cortisol. La résistance à l'insuline a été déterminée au moyen de la formule du modèle homéostatique et la relation glucose-insuline par l'échelle Ferriman-Gallwey. Les patientes ont reçu 500 mg de metformine chaque 12 heures pendant trois mois.

Résultats : huit sur dix patientes ont fini le traitement ; on a réduit la concentration d'insuline basale et la résistance à l'insuline ; leur différence a été significative pour le modèle homéostatique. L'hirsutisme a diminué à 35.07%, il n'y a pas eu régulation du cycle menstruel,

mais on a enregistré saignement cataménial chez 42.85% des patientes dans le second ou troisième mois du traitement. On n'a pas observé des modifications dans le poids, IMC ou caractéristiques ovariennes.

Conclusion : la metformine ne régule pas les cycles menstruels, mais restaure les cas qui présentent aménorrhée ; réduit de manière significative l'insuline basale, la résistance à l'insuline et l'hirsutisme dans les patientes avec syndrome d'ovaire polykystique.

Mots-clés : résistance à l'insuline, syndrome d'ovaire polykystique, metformine.

RESUMO

Objetivo: determinar os efeitos de metformina durante três meses de tratamento sobre as manifestações androgênicas, insulina e regulação do padrão menstrual em mulheres com síndrome de ovário policístico.

Pacientes e métodos: estudo clínico prospectivo que incluiu 10 mulheres com síndrome de ovário policístico. Para realizar o diagnóstico deste padecimento, determinou-se o peso, índice de massa corpórea (IMC) e índice cintura-quadril, além dos seguintes análises clínicos basais (primeiros dias do ciclo menstrual): ultrassom endovaginal, concentração de prolactina, perfil tireoideio, glicose, insulina, testosterona, androstenediona, 17- α -hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona sulfatada e cortisol. Determinou-se a resistência à insulina mediante a fórmula do modelo homeostático e a relação glicose-insulina pela escala Ferriman-Gallwey. As pacientes receberam 500 mg de metformina cada 12 horas durante três meses.

Resultados: 8 de 10 pacientes completaram o tratamento; diminuiu-se a concentração de insulina basal e resistência à insulina; sua diferença foi significativa para o modelo homeostático. O hirsutismo diminuiu a 35,07%, não houve regulação do ciclo menstrual, mas registrou-se sangramento catamenial no 42,85% das pacientes no segundo ou terceiro mês de tratamento. Não se observaram mudanças no peso, IMC ou características ováricas.

Conclusão: metformina não regula os ciclos menstruais, mas restaura os casos que percorrem com amenorréia, reduz significativamente a insulina basal, a resistência à insulina e o hirsutismo nas pacientes com síndrome de ovário policístico.

Palavras chave: resistência à insulina, síndrome de ovário policístico, metformina.

Los primeros reportes de poliquistosis ovárica se remontan a finales del siglo XIX (Pozzi, Francia, 1896). En aquel tiempo la citaban como: "ovarite chronique", "sclerose corticale", "sclerose totale", "ovarite chronique hypertrophique", "ovarite microkystique", "ovarios à petis kystes" (dichos términos parecen implicar, por su etimología, un origen inflamatorio); sin embargo, fueron censurados por Petit (1923).¹ En 1935 Stein y Leventhal publicaron un trabajo del síndrome de ovario poliquístico que describía de manera sistematizada las manifestaciones clínicas, efectos en la fertilidad y los procedimientos quirúrgicos, relativamente fáciles, con resultados concretos. La bibliografía médica denominó a esta

enfermedad "síndrome de Stein-Leventhal", pero Albright propuso "síndrome de ovarios grandes y pálidos"; tiempo después se le llamó "enfermedad poliquística de los ovarios", pero al saber que no era de origen único, ni manifestaciones clínicas constantes, se generalizó el término de "ovariosis poliquística". Hoy en día se le conoce como "síndrome de ovarios poliquísticos", aunque también se le ha denominado "hiperandrogenismo funcional ovárico" por sus aspectos fisiopatológicos.

La definición del síndrome de ovario poliquístico ha creado múltiples controversias. En la bibliografía internacional se describen varias teorías y factores de riesgo implicados en el tratamiento de las pacientes, que han enriquecido el conocimiento científico.¹ Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con este padecimiento son la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo. Sus manifestaciones cardinales son: hirsutismo (60%), anovulación (80%), opsomenorrea (45%), amenorrea (26%), acné (24%) y obesidad e infertilidad (o ambas).² La incidencia en la población femenina en edad reproductiva es del 4 al 10%.³ Las mujeres suelen ser obesas (50%), padecer diabetes mellitus (30%) y ser resistentes a la insulina (50 a 60%). Las variaciones bioquímicas encontradas con

* Departamento de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS.

Correspondencia: Dr. Aquiles R. Ayala. Hospital Juárez de México, SS. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Edificio E, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.
Recibido: enero, 2007. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Galindo GCG, Hernández MI, Ayala AR. Efectos clínicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex 2007;75:181-6.
La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

mayor frecuencia son: incremento de las concentraciones de testosterona libre, hormona luteinizante e insulina; disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales y estrogenismo persistente.

La identificación ultrasonográfica de ovarios poliquísticos no es requisito indispensable para su diagnóstico. La hiperpolimenorrea es un trastorno estrechamente relacionado con el estrogenismo persistente, pero en el síndrome de ovario poliquístico es menor al 1%.⁴ La metformina es uno de los tratamientos propuestos para abatir la resistencia a la insulina. Esta biguanida se prescribe desde hace 42 años para la diabetes mellitus tipo 2 y desde hace 11 años para el síndrome de ovario poliquístico.⁵ Alrededor del 50% de las mujeres que cursan con alteraciones menstruales, hirsutismo, anovulación e infertilidad, tienen concentraciones elevadas de insulina sérica basal, las cuales estimulan la liberación de andrógenos ováricos y desencadenan las manifestaciones clínicas. La metformina disminuye la resistencia a la insulina, equilibra las concentraciones séricas de esta hormona y corrige los efectos estimulantes ocasionados por la sobreproducción androgénica.³ El propósito de este estudio fue administrar metformina a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico para comprobar sus efectos médicos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, longitudinal y experimental autorizado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Juárez de México. El proceso de selección de pacientes se realizó entre julio y octubre del 2005. Se incluyeron pacientes de 20 a 35 años de edad, con y sin resistencia a la insulina y alteraciones menstruales (opsomenorrea o amenorrea). El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se realizó, según las recomendaciones de los Institutos Nacionales de Salud (2005), en pacientes con hiperandrogenismo clínico y bioquímico (o ambos) de origen ovárico, con oligo-ovulación, anovulación y hallazgos ultrasonográficos de ocho o más quistes foliculares de 2 a 9 mm de diámetro y volumen mayor o igual a 10 cc.^{6,7} Se excluyeron las pacientes con hiperandrogenismo de origen suprarrenal, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, tumor productor de andrógenos, diabetes

mellitus tipo 1 o 2, hiperpolimenorrea, prescripción de cualquier tratamiento un mes antes de iniciar el estudio y ausencia de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. También se eliminaron las pacientes embarazadas y con diagnóstico de alguna enfermedad que requiriera tratamiento urgente (excepto dislipidemia, hipertensión arterial o cardiopatía).

Se registraron las características del ritmo menstrual y los antecedentes de infertilidad. Se realizaron exámenes físicos para obtener la siguiente información: edad, talla, peso, índice de masa corporal, índice cintura-cadera, identificación de acantosis nigricans como marcador cutáneo de hiperinsulinemia, acné, piel oleosa y escala de Ferriman-Gallwey. Posteriormente se efectuó el ultrasonido transvaginal, perfil andrológico (testosterona total, androstenediona, 17- α -hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona sulfatada) y concentración de glucosa e insulina (departamento de imagenología y medicina nuclear del hospital). La resistencia a la insulina se determinó mediante el modelo homeostático ($[glucosa \text{ en mg/dL} / 18 \times insulina \text{ en } \mu\text{UI/mL}] / 22.5$, valor normal < 5.2), relación glucosa-insulina (escala de Ferriman-Gallwey, valor normal > 4.5) e insulina basal (normal < 15 $\mu\text{UI/mL}$).⁸⁻¹⁰ A las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se les prescribieron 500 mg de metformina por vía oral cada 12 horas durante tres meses. Además, se les instruyó para llevar control de un calendario menstrual y se recomendó no depilarse ningún área corporal durante el tratamiento. Al final del mismo se efectuaron las valoraciones respectivas (exploración física por el mismo observador) y nuevas pruebas bioquímicas.

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa SPSS versión 11.0. Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para variables cuantitativas y tablas de contingencia de McNemar para variables cualitativas.

RESULTADOS

Se seleccionaron 10 mujeres, de un total de 18, con datos clínicos sugerentes de síndrome de ovario poli-

quístico; dos de éstas desertaron y ocho completaron el estudio. Al inicio del tratamiento la insulina basal fue de 20.31 μ UI/mL (desviación estándar de 5.76). Ninguna paciente con síndrome de ovario poliquístico tuvo androgenismo de origen suprarrenal u ovárico. El 62% ($n = 5$) de las mujeres eran infértiles (cuadro 1). Durante los tres meses de tratamiento, la concentración media de insulina fue de 15.54 μ UI/mL (desviación estándar de 6.34) (cuadro 2). El hirsutismo disminuyó 35.07% (escala de Ferriman-Gallwey) en relación con el puntaje otorgado al inicio del tratamiento. La prueba no paramétrica de Wilcoxon determinó significación estadística de $p=0.050$ para la insulina basal, $p=0.036$ para el modelo homeostático y $p=0.012$ para la escala de Ferriman-Gallwey. No hubo regulación del ciclo menstrual durante los tres meses de tratamiento; sin embargo, tres de siete pacientes tuvieron, al menos, una menstruación (42.85%) en el segundo o tercer mes de tratamiento. Durante el estudio se identificó una paciente embarazada.

tornos menstruales, pero sí resistencia a la insulina o mínimas manifestaciones androgénicas.^{6,11}

En la actualidad, el síndrome de ovario poliquístico debe considerarse diagnóstico de exclusión de enfermedades que produzcan hiperandrogenismo. En los últimos años sigue discutiéndose el planteamiento de varios autores que no incluyen en el síndrome a las pacientes con ovarios poliquísticos, por ultrasonido, con oligoovulación o anovulación y sin manifestaciones androgénicas clínicas o bioquímicas.^{6,7}

Los factores extraováricos son importantes en el mantenimiento o iniciación de la disfunción endocrina ovárica. Uno de estos se relaciona con la función de la hormona luteinizante, la cual es un potente estimulador de las células de la teca y de la síntesis androgénica. El incremento de esta hormona ocurre por retroalimentación de los estrógenos, andrógenos, y por el efecto positivo de la insulina en las células de la teca, que activa directamente los receptores del factor de crecimiento insulínico (IGF).^{2,12} La insulina

Cuadro 1. Resultados del análisis clínico de las ocho pacientes al inicio del tratamiento

	Unidades	Media	Desviación estándar
Edad		26.38 (21 a 34)	5.012
Peso	kg	75.3125 (54.50 a 104)	18.40989
Índice de masa corporal	m ² /SC	31.5625 (23.10 a 42.79)	6.92789
Índice cintura cadera	cm	0.8688 (0.76 a 0.94)	0.05489
Ferriman-Gallwey	Puntos	12.63 (8 a 19)	4.307
Volumen del ovario derecho	cc	11.4037 (4.76 a 18.78)	4.30203
Volumen del ovario izquierdo	cc	10.7087 (5.17 a 22.47)	5.91631
Número de folículos (ovario derecho)		9.13 (5 a 10)	1.808
Número de folículos (ovario izquierdo)		8.63 (4 a 10)	2.560
Insulina	μ UI/mL	20.3138 (12.50 a 29.50)	5.76089
Glucosa	mg/dL	93 (81 a 102)	8.15913
Modelo homeostático		4.6488 (2.60 a 6.16)	1.36536
Relación glucosa-insulina		4.8725 (2.70 a 6.80)	1.34941
Testosterona total	ng/mL	0.61 (0.12 a 1.00)	0.28066
Androstenediona	ng/mL	1.95 (1.10 a 2.80)	0.57817
Dehidroepiandrosterona sulfatada	ng/mL	164.6625 (10 a 520)	155.11350
17- α -hidroxiprogesterona	ng/mL	1.2625 (0.60 a 1.80)	0.47790

DISCUSIÓN

Se estima que 20% de las mujeres que acuden a consulta por infertilidad padecen anovulación; 85 al 90% síndrome de ovario poliquístico y entre 60 y 85% hirsutismo.⁴ Sin embargo, del 7 al 15% de la población general con este síndrome no padecen tras-

es una hormona estimulante ovárica. Estudios *in vitro* han demostrado que incrementa la síntesis de testosterona en los tejidos estromales de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.¹² La elevada concentración de andrógenos funciona localmente y produce atresia folicular prematura y anovulación; otras concentraciones pasan a la circulación y pro-

Cuadro 2. Resultados del análisis clínico de las ocho pacientes al finalizar el tratamiento

	Unidades	Media	Desviación estándar
Edad		26.38 (21 a 34)	5.012
Peso	kg	74.375 (53.50 a 102)	18.10436
Índice de masa corporal	m ² SC	31.0238 (22.60 a 41.98)	7.03157
Índice cintura cadera	Cm	1.8762 (0.82 a 8.87)	2.82623
Ferriman / gallwey	Puntos	8.25 (4 a 15)	3.770
Volumen ovario derecho	cc	15.7088 (4.50 a 45.20)	12.53658
Volumen ovario izquierdo	cc	10.7087 (5.17 a 22.47)	5.91631
Número de folículos (ovario derecho)		9 (4 a 10)	2.138
Número de folículos (ovario izquierdo)		8.63 (4 a 10)	2.560
Insulina	μUI/mL	15.5425 (8.20 a 25)	6.34329
Glucosa	mg/dL	88.50 (75 a 99)	8.81557
Modelo homeostático		3.4313 (1.60 a 5.98)	1.59941
Relación glucosa-insulina		6.49 (3.88 a 9.70)	2.44886

Cuadro 3. Puntuación de Ferriman-Gallwey (FG) para hirsutismo

Paciente	FG a en puntos	FG b en puntos	Porcentaje de mejoría
1	14	7	50
2	8	4	50
3	18	15	17
4	14	6	57.1
5	8	6	25
6	10	7	30
7	10	8	20
8	19	13	31.5
		Promedio	35.07

FG a: inicio del tratamiento. FG b: final del tratamiento.

ducen hiperandrogenemia. Varias investigaciones señalan que la insulina estimula directamente la función ovárica, aumenta la síntesis de andrógenos, hipertrofia las células de la teca e incrementa la resistencia mecánica local en la ovulación. El estímulo sistémico persistente de corticoesteroides ocasiona disfunción hipotalámica. Estos efectos los ejerce la insulina al aumentar sus secreciones séricas (resistencia), compite directamente por los receptores de IGF (principalmente los de tipo 2) y los utiliza en las células de la teca para ejercer un estímulo continuo en esta zona.² También se ha demostrado que las concentraciones elevadas de insulina disminuyen la síntesis hepática y la depuración de globinas transportadoras de hormonas sexuales (aumenta la fracción libre de testosterona), por lo que sus efectos son más intensos y continuos en los tejidos susceptibles. La hiperinsulinemia se origina por el incremento en la resistencia de esta hormona en los músculos y

adipocitos e implica varias alteraciones en el receptor, posreceptor y transductor de la información celular. En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico aumenta la resistencia a la insulina, independientemente del IMC, es decir, tanto obesas como no obesas tienen resistencia variable, algunas veces no detectable en el suero, pero evidente en el ovario. El diagnóstico diferencial de este síndrome consiste en hiperprolactinemia, acromegalia, hiperplasia adrenal clásica y no clásica, síndrome de Cushing y tumores productores de andrógenos, ya que además de relacionarse con el padecimiento ovárico, son la causa y no la consecuencia del trastorno.^{6,7,10}

A pesar de lo descrito en varios estudios, no hubo regulación del ciclo menstrual en estas pacientes al finalizar el tratamiento. Sin embargo, se obtuvo, al menos, un ciclo menstrual en el segundo o tercer mes de tratamiento en más del 40% de las pacientes.⁵ No se redujo el volumen ovárico ni el número de folículos en ninguna de ellas. Lo más significativo del estudio fue la reducción de las concentraciones de insulina y el androgenismo clínico, sobre todo el hirsutismo, como se reporta en varios estudios.^{3,5}

Este trabajo puede obtener mejores resultados si la muestra se amplía y se extiende el tratamiento más de tres meses. La metformina debe ajustarse a dosis mayores de 500 mg cada 12 horas en pacientes obesas.

Este estudio se realizó en una población mexicana y se tomaron los criterios excluyentes de la clasificación NIH del 2005. Los fármacos insulino sensibilizantes son fundamentales, como tratamiento complementario, en el síndrome de ovario poliquístico.

CONCLUSIÓN

En este estudio, 62% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son infértiles, porcentaje que coincide con la bibliografía internacional. No hubo significación estadística en la regulación de los ciclos menstruales ni en la disminución del volumen ovárico. Se corroboró que el mejor método diagnóstico de resistencia a la insulina fue el modelo homeostático, en conjunto con el de insulina basal; así mismo, se demostró disminución del hirsutismo a los tres meses de tratamiento. La prescripción de metformina (500 mg cada 12 horas) fue eficaz para tratar la resistencia a la insulina y el androgenismo clínico.

REFERENCIAS

1. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335(9):657-8.
2. Gibson M. Reproductive health and polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 1995;98:67S-75S.
3. Marca V, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
4. Carpenter S, Rock J. *Pediatric and adolescent gynecology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
5. Tsilchorozidou T, Prelevic M. The role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Op Obstet Gynecol* 2003;15:234-9.
6. Azzis R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005;83(5):1343-8.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
8. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabetic Med* 2002;19:724-9.
9. Levy J, Mathews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.
10. Smirnakis K, Martínez A, Blatman K, Wolf M, et al. Early pregnancy insulin resistance and subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:1439-46.
11. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13):853-61.
12. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Ginecología oncológica, 4ª ed.
624 pág. 21 x 27.5 cm. Tapa dura. © 2006, McGraw-Hill.
ISBN 970-10-5742-2

AUTOR: BEREK, Jonathan. Professor and Chairman, College of Applied Anatomy, Executive Vice Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Division of Gynecologic Oncology and Gynecology Service, Director UCLA Women's Reproductive Cancer Program, David Geffen School of Medicine at UCLA, UCLA Center for the Health Sciences. Los Angeles, California.

El cáncer cervicouterino es uno de los trastornos con mayor tasa de mortalidad en nuestro país. Esto se debe, entre muchas otras cosas, a la falta de información preventiva o de recursos de difusión sobre la importancia de su detección temprana para poder llevar a cabo un tratamiento adecuado.

Esta falta de información a nivel masivo también se presenta a nivel de la clínica, ya que en muchas ocasiones los médicos practicantes desconocen o tienen un conocimiento anacrónico de algunos aspectos que se deben tomar en cuenta en el momento de la sospecha o diagnóstico de esta alteración ginecológica. Asimismo, a nivel de especialidad el área requiere estar al tanto de los últimos avances en ginecología oncológica, especialmente para los residentes de ginecología y obstetricia y oncología, en quienes la información sobre las nuevas estrategias de tratamiento forma parte esencial de su práctica clínica diaria.

Es así que el Dr. Jonathan Berek, uno de los especialistas más importantes de la UCLA, se compromete con esta edición de **Ginecología oncológica** a presentar una guía práctica para las estrategias actuales de valoración y tratamiento de pacientes con tumores malignos preinvasivos e invasivos en los órganos genitales femeninos, incorporando la información más reciente al tiempo que conserva el formato y estilo básico de las ediciones previas.

La obra se divide en cuatro secciones: principios generales, sitios de enfermedad, temas médicos y quirúrgicos, y calidad de vida, lo cual permite realizar un estudio sistemático y en orden para que el residente incorpore tales conocimientos a su práctica cotidiana, cubriendo de esta forma las necesidades de información indispensables para enfrentar este gran mal desde la importante trinchera de la clínica.

Lesiones ureterales atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología

Diego Meraz Ávila,* Silvia Rodríguez Colorado,** Carlos Ramírez Isarraraz,*** Laura Escobar del Barco,*** Gerardo Quiroz Garza*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivos: determinar la incidencia de lesiones ureterales en el Instituto Nacional de Perinatología y conocer las variables vinculadas con la lesión ureteral como complicación de los procedimientos operatorios en ginecoobstetricia y hacer una revisión del tema.

Material y método: se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron las pacientes con lesión ureteral que acudieron a la Clínica de Uroginecología entre el 1 de enero de 1992 y el 1 de julio del 2005. Se registraron datos como edad, paridad, operación en la que se produjo la lesión, tipo de lesión, tiempo del diagnóstico, metodología diagnóstica, tipo de reparación y evolución. Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva.

Resultados: el promedio de edad de las pacientes fue de 38.9 años, con una media de 43 y una moda de 44 años. En total, se revisaron 39,405 procedimientos quirúrgicos; 32 lesiones manejadas por la clínica, 41% de las cuales eran izquierdas, 42% derechas y 17% bilaterales. Estas lesiones fueron producto, principalmente, de una histerectomía. Las pacientes evolucionaron de manera satisfactoria. La reparación más frecuente fue la neointplantación uretero-vesical, seguida de los puntos simples.

Conclusiones: la incidencia de la lesión ureteral fue de 0.04%, causada, sobre todo, por la histerectomía. La lesión más común fue la ligadura del uréter en el tercio distal; en tres casos se observó fístula uretero-vaginal. El tratamiento quirúrgico preponderante fue la neointplantación uretero-vesical.

Palabras clave: lesión uréteral, histerectomía.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the incidence of ureteral injury at Instituto Nacional de Perinatología and to know the variables associated to ureteral injury as a gynecobstetric surgery complication, and to do a theme review.

Material and methods: We conducted a study including patients with ureteral injury from January 1st 1992 to July 1st 2005. Files were registered for age, parity, surgery associated to the injury, injury type, diagnostic time and methods, management type and evolution. The study was observational, transversal, and retrospective. We analyzed the results with descriptive statistics.

Results: We included 39,405 surgeries; a total of 32 injuries were identified, and in 41% the injured ureter was the left one, in 42% was the right one and both in 17%. We included patients from the Instituto and from another hospital. Mean age was 38.9 years, media 43 and mode 44 years. Principal surgery related was the gynecological hysterectomy. Patients' evolution was satisfactory. The most frequent surgery to repair the ureter was the reimplantation, followed by the immediate reparation with simple stitches.

Conclusions: The ureteral injury frequency was 0.04%, in relation principally with gynecological hysterectomy. The most frequent injury type was the ligation in the distal third. In three cases there was a ureter-bladder fistula. The ureteral reimplantation was the most frequent surgical repair.

Key words: ureteral injury, hysterectomy.

RÉSUMÉ

Objectif : déterminer l'incidence de lésions urétrales à l'Institut National de Périnatalogie et connaître les variables liées à la lésion urétrale comme complication des procédés chirurgicaux en gynéco obstétrique et faire une révision du sujet.

Matériel et méthode : on a réalisé une étude observationnelle, transversale et rétrospective, dans laquelle on a inclus les patientes avec lésion urétrale qui sont allées à la Clinique d'Urogynécologie du 1^{er} janvier 1992 au 1^{er} juillet 2005. On a enregistré des données comme âge, parité, opération où la lésion s'est produite, type de lésion, temps du diagnostic, méthodologie diagnostique, type de réparation et évolution. Les résultats ont été analysés au moyen de statistique descriptive.

Résultats : la moyenne d'âge des patientes a été de 38.9 ans, avec une médiane de 43 et un mode de 44 ans. Au total, on a révisé 39,405 procédés chirurgicaux ; 32 lésions traitées par la clinique, dont 41% gauches, 42% droites et 17% bilatérales. Ces lésions ont été résultat, principalement, d'une hystérectomie. Les patientes ont évolué de manière satisfaisante. La réparation la plus fréquente a été la néo implantation urétéro-vésical, suivie des points simples.

Conclusions : l'incidence de la lésion urétrale a été de 0.04%, provoquée surtout par l'hystérectomie. La lésion la plus commune a été la jonction de l'uretère dans le tiers distal ; dans trois cas on a observé fistule urétéro-vaginale. Le traitement chirurgical prépondérant a été la néo implantation urétéro-vésical.

Mots-clés : lésion urétrale, hystérectomie.

RESUMO

Objetivo: determinar a incidência de lesões ureterais no Instituto Nacional de Perinatologia e conhecer as variáveis vinculadas com a lesão ureteral como complicação dos procedimentos operatórios em ginecobeatetrícia e fazer uma revisão do tema.

Material e método: Um estudo observacional, transversal e retrospectivo foi feito, nele incluíram-se as pacientes com lesão ureteral que foram à Clínica de Uroginecologia do 1 de Janeiro de 1992 ao 1 de julho de 2005. Registraram-se dados como idade, paridade, operação na qual foi causada a lesão, tipo de lesão, tempo do diagnóstico, metodologia diagnóstica, tipo de reparação e evolução. Os resultados foram analisados mediante estatística descritiva.

Resultados: o promédio de idade das pacientes foi de 38,9 anos, com uma média de 43 e uma moda de 44 anos. Revisaram-se um total de 39,405 procedimentos cirúrgicos; 32 lesões maneiadas pela clínica, 41% das quais eram esquerdas, 42% diereitas e 17% bilaterais. Tais lesões foram produto principalmente de uma histerectomia. As pacientes evoluíram de forma satisfatória. A reparação de maior frequência foi a neo-implantação uretero-vesical, seguida dos pontos simples.

Conclusões: a incidência da lesão ureteral foi do 0,04%, causada, principalmente, pela histerectomia. A lesão mais comum foi a ligadura do uretero no terço distal; em três casos observou-se fístula uretero-vaginal. O tratamento cirúrgico preponderante foi a neo-implantação uretero-vesical.

Palavras chave: lesão ureteral, histerectomia.

La cirugía ginecoobstétrica puede complicarse con una lesión ureteral¹ en 0.5 a 1% de los casos. El 75% de las lesiones ureterales se vincula con la histerectomía.² Los métodos que reducen la frecuencia de estas lesiones, según algunas revisiones, incluyen la localización de los uréteres y la evaluación de su función en el transoperatorio.^{3,4}

Para definir el trayecto anatómico de los uréteres es necesario ubicarlos de forma directa mediante la disección del ligamento del infundíbulo pélvico. Se secciona el ligamento redondo o se crea una ventana entre éste y la trompa de Falopio para abrir el retroperitoneo; posteriormente se separa el tejido areolar laxo con disección roma, se identifica el uréter sobre la hoja medial del ligamento ancho y se visualiza en sentido cefálico y caudal. Si se exprime la hoja medial del ligamento ancho entre el índice y el pulgar y se

eleva con lentitud en dirección ventral se producirá un chasquido ureteral característico que orientará la visualización directa.

La evaluación de la función de los uréteres se hace administrando por vía intravenosa 5 mL de índigo carmín y 5 mg de furosemida, cinco a diez minutos antes de introducir el cistoscopio. Después se verifica la eyaculación de la tinción mediante la cistoscopia abdominal o la observación directa de los meatos a través de la cistostomía. Si a los 30 o 40 minutos no se aprecia el colorante, se tendrá que hacer una exploración ulterior. También pueden localizarse los uréteres al cateterizarlos por cistoscopia, cistostomía o pielografía intravenosa transoperatoria. Si se usa una solución glucosada hipertónica como medio de distensión para la cistoscopia, se podrá ver fácilmente el chorro de orina teñida de azul por el índigo carmín.

En general, las técnicas quirúrgicas para minimizar las lesiones de las vías urinarias inferiores durante las operaciones ginecológicas incluyen preparación de la paciente para lograr un acceso abdominal o vaginal; un drenaje vesical continuo; iluminación, exposición y aspiración suficientes del campo quirúrgico; restauración de las relaciones anatómicas; identificación de las trayectorias de los uréteres; disección con un instrumento cortante a lo largo de los planos anatómicos; disección de los espacios extraperitoneales; garantizar la hemostasia y evitar los intentos ciegos y apresurados de controlar la hemorragia; pinzar, suturar y cortar bajo visión directa al tiempo que se eluden los grandes pedículos de tejido, y realizar pruebas transoperatorias de la integridad de las vías

* Médico ginecoobstetra, residente de la subespecialidad de uroginecología.

** Médico ginecoobstetra y uroginecóloga. Coordinadora de la Clínica de Uroginecología y Disfunción del Piso Pélvico.

*** Médico ginecoobstetra y uroginecólogo adscrito a la Clínica de Uroginecología y Disfunción del Piso Pélvico. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Diego Meraz Ávila. Clínica de Uroginecología y Disfunción del Piso Pélvico, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Recibido: marzo, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Meraz AD, Rodríguez CS, Ramírez IC, Escobar BL, Quiroz GG. Lesiones ureterales atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. Ginecol Obstet Mex 2007;75:187-92.

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

urinarias inferiores con cistoscopia o cistostomía, según se requiera.

No se ha demostrado que las urografías excretoras sistemáticas reduzcan la incidencia de lesiones en los uréteres, tampoco la colocación de sondas o de catéteres ureterales, ya que casi siempre ocurren en procedimientos que están exentos de complicaciones. Además, los catéteres ureterales pueden provocar daño a la mucosa o conferir rigidez al uréter, lo cual predispone a la devascularización o los desgarros.

Algunos autores reportan que existen diversos procedimientos para la reparación de las lesiones ureterales de acuerdo con el sitio en que se den.

En las lesiones localizadas a 5 cm de la vejiga se utiliza la neoimplantación ureteral; si está a más de 5 cm se puede requerir un colgajo de Boari, una fijación al psoas o un procedimiento de tubularización para evitar la tensión.

Si la distancia es de 6 a 12 cm, se efectúa anastomosis uretero-ureteral o se sustituye éste por un tramo de íleon.

Los procedimientos más complicados para el manejo de las lesiones ureterales están más allá del alcance de los cirujanos uroginecólogos, ejemplos de esto son el autotrasplante renal y la sustitución de un segmento de uréter dañado por un fragmento de íleon.

Entre 80 y 90% de las lesiones ureterales ocurren en el tercio distal (a 5 cm de la vejiga), en estas circunstancias el tratamiento recomendado es la neoimplantación ureteral.⁵

En la neoimplantación contra el reflujo vesicoureteral se efectúa una incisión de la mucosa vesical por encima del trigono en el sitio planificado de neoimplantación y otra oblicua a través de la pared vesical desde el exterior; se inserta una pinza en este último orificio, a 1.5 cm de la incisión de la mucosa superior, y se guía el uréter por el túnel mucoso con sutura de tracción. Las técnicas contra el reflujo pueden prevenir el desarrollo de hidrouréter y de infecciones recurrentes de las vías urinarias.

La longitud del túnel debe ser cinco veces mayor a su diámetro para prevenir el reflujo vesicoureteral, aunque algunos autores afirman que en los adultos no tiene tanta importancia esta ausencia de reflujo para la anastomosis.

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de las lesiones ureterales atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 enero de 1992 al 1 de julio de 2005, como complicación de los procedimientos operatorios en ginecoobstetricia, y conocer las características de las pacientes afectadas y su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se realizó un estudio retrospectivo que incluyó los expedientes de las pacientes con lesión ureteral que acudieron a la Clínica de Urología Ginecológica del INPer del 1 de enero de 1992 al 1 de julio del 2005. Durante este periodo se realizaron 39,405 procedimientos quirúrgicos, en 32 de los cuales hubo lesiones ureterales.

Se registraron algunos datos de las pacientes, como edad, paridad, procedimiento quirúrgico en el que ocurrió la lesión, tipo de lesión, tiempo y metodología, diagnósticos, reparación y evolución.

Se incluyeron los siguientes procedimientos: operación cesárea, histerectomía obstétrica, histerectomía vaginal y abdominal, más los reportados por las mujeres referidas a la Clínica de Urología Ginecológica debido a antecedentes de lesión ureteral por otros centros hospitalarios, mismas que no se incluyeron en el análisis para determinar la frecuencia de la lesión ureteral en el INPer.

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

Dos pacientes tenían lesión ureteral antes de ingresar al Instituto; ambas se incluyeron en el registro del tipo de tratamiento quirúrgico que recibieron, pero se excluyeron en el análisis de frecuencia de las lesiones.

La edad promedio de las pacientes fue de 38.9 años, la paridad promedio fue de 4.4 ± 4.2 embarazos. Del total de casos, 16 ocurrieron después de una histerectomía abdominal, 11 durante la histerectomía obstétrica, dos en la vaginal asistida por laparoscopia y otro en una cesárea.

En cuanto a los síntomas, siete mujeres tuvieron salida de orina por la vagina, lo que indicaba la existencia de fistulas uretero-vaginales, dos refirieron dolor tipo cólico, una anuria y otra, salida de orina por la herida quirúrgica. El resto reportó diversos síntomas. El tiempo promedio para establecer el diagnóstico fue de 15 días; cuatro pacientes se diagnosticaron el mismo día y las demás, posteriormente.

En 80% de los casos el diagnóstico se auxilió de la urografía excretora (figura 1).



Figura 1. Placa radiológica de urografía excretora.

El 41% de las lesiones ocurrieron en el uréter izquierdo, 42% en el derecho y 17% fueron bilaterales. La parte más afectada fue el tercio distal, sobre todo por ligadura (60% de los casos). El tiempo promedio para realizar la reparación fue de 117.2 ± 140 días.

En cuanto al tratamiento, se realizaron 23 neoimplantaciones, tres colgajos de Boari, cinco ureteroanastomosis término-terminal y una derivación ureteral ipsilateral por doble sistema colector. Antes de la intervención quirúrgica, en cuatro pacientes se requirió la aplicación de nefrostomía percutánea. La evolución posoperatoria fue exitosa en 90% de las mujeres, aunque hubo un caso de hidronefrosis secundaria a estenosis y dos de infección de las vías

urinarias por *Streptococcus viridans* durante la hospitalización.

CONCLUSIONES

La frecuencia de lesión ureteral en este estudio fue de 0.04%, menor a la reportada por algunos autores (0.4%),⁶ pero similar a la contenida en informes estadounidenses. La histerectomía ginecológica fue la causa principal de lesión.

La lesión más común fue la ligadura del uréter en su tercio distal, que se vincula con la histerectomía ginecológica (figura 2).



Figura 2. Visualización radiográfica de catéter doble "J" y pielografía ascendente.

En siete casos se observó una fistula uretero-vaginal, que es uno de los signos que puede aparecer desde el primer momento de la lesión ureteral.⁵ La neoimplantación uretero-vesical fue el tratamiento quirúrgico más frecuente (23 de los 32 casos), debido a la localización de la lesión.

DISCUSIÓN

En la década de 1970, la incidencia de lesiones ureterales era de 0.5 a 2.5%, una década más tarde disminuyó:

0.05 a 0.4%, cifra que se ha mantenido estable. La frecuencia de estas lesiones depende del tipo de histerectomía, y ya que la histerectomía laparoscópica es un procedimiento nuevo, la ocurrencia de las lesiones es de 13.9 por cada 1,000 pacientes.⁷

Se han reportado lesiones ureterales en 0.1 a 0.4 por cada 1,000 sujetos en la histerectomía abdominal total y en 0 a 0.5 por cada 100 en la histerectomía vaginal.¹⁻⁶

En un estudio a seis años, la frecuencia total de la lesión ureteral vinculada con todas las histerectomías fue de un caso por cada 1,000 procedimientos, sobre todo en la modalidad laparoscópica (35 veces mayor que la abdominal). Esto se debe, tal vez, a que en el primer método se electrocoagulan los vasos uterinos. Las lesiones electroquirúrgicas pueden variar desde una coagulación tisular completa y necrosis hasta cambios perivasculares, daño endotelial y alteraciones citoplásmicas y nucleares. En muchos casos, la electrocoagulación excesiva de los vasos uterinos y de los ligamentos cardinales cerca de los uréteres produce este tipo de lesiones.⁷

Hubo una paciente con lesión ureteral debida a una operación cesárea, lo cual es sumamente raro. Se han reportado sólo cuatro casos en 11,284 operaciones cesáreas;³ sin embargo, en la mayor parte de las investigaciones no se mencionan, como en un análisis de 1,438 nacimientos por cesárea.⁸ Pese a esto, debe considerarse una posibilidad, aunque remota.

El tipo de fístula ureteral más común en la operación cesárea es la ureterouterina, principalmente por las incisiones transversas segmentarias.

El momento de aparición de los síntomas depende del mecanismo de producción de la lesión. En las directas ureterales (sección o arrancamiento) se nota incontinencia urinaria vaginal en el periodo posoperatorio inmediato. Si son lesiones por transfixión o pinzamiento, los signos se manifiestan 7 a 10 días después de la intervención. En los casos de necrosis ureteral por devascularización, la fístula se desarrolla a partir de la segunda semana del posoperatorio. Algunos autores ponen en duda este mecanismo, ya que el uréter tiene una amplia red vascular colateral que lo protege.

En esta revisión, se encontró que el uréter izquierdo fue el más afectado (42%), lo que concuerda con las cifras mencionadas en otras revisiones.⁹

El principal síntoma es la salida de orina por la vagina, que indica la existencia de fístulas uretero-vaginales, aunque en la mayor parte de los casos los síntomas son diversos.

En la literatura se refiere que la existencia de fístulas uretero-vaginales se relaciona casi siempre con humedad en la vulva e irritación de la mucosa vaginal y la piel vulvar. Con ayuda de un espejo, es fácil localizar las fístulas si la paciente se coloca en posición de litotomía. La acumulación de orina en el fondo del saco posterior de la vagina es un dato anormal.

Para corroborar si hay fístulas, pueden realizarse pruebas de colorante o de leche. La vejiga se llena con una sonda transuretral y se observa si sale material de la vagina. Otro procedimiento es la prueba de la torunda de Moir, en la que se introduce un tampón en la vagina y, después de 10 a 15 minutos de la inyección intravenosa de índigo carmín, se revisa: si la parte inferior está limpia y el extremo que se introdujo a la cúpula vaginal está teñido, es posible que exista una fístula ureterovesical.

Los estudios de imagen recomendados son la urografía intravenosa (de indicación absoluta ante la sospecha de fístula ureteral posoperatoria) y, cuando se requiera, la ureterografía retrógrada.

El método de reparación preponderante fue la neoimplantación, debido a que la lesión se asentó casi siempre en el tercio distal. En tres casos se requirió realizar un colgajo de Boari.

Algunos autores sugieren la colocación de endoprótesis ureterales inmediatas una vez establecido el diagnóstico, las cuales deben dejarse durante seis a ocho semanas. En algunas series se reportó la cicatrización de la fístula, sobre todo cuando tenía menos de un mes de evolución. La posibilidad de curación espontánea se vincula con varias circunstancias: lesión unilateral con riñón contralateral normal, ausencia de infección en la vía lesionada, continuidad de la luz ureteral en la zona dañada corroborada mediante urografía excretora e integridad en la imagen del segmento ureteral infralesional a través de una pielografía ascendente. No se aconseja la actitud expectante, ya que la evolución suele tender al daño de la vía urinaria y de la función renal.

Una paciente tuvo estenosis posoperatoria aproximadamente 4 cm arriba del sitio de la neoim-

plantación; hay que destacar que tenía el antecedente de estenosis ureteral manejada con dilataciones por litiasis renal.

A pesar de que la lesión más frecuente fue la ligadura, únicamente se requirió la realización de cuatro nefrostomías percutáneas (figura 3).



Figura 3. Visualización radiológica del catéter de nefrostomía del lado derecho.

Quizá la falta de reconocimiento de la lesión durante el transoperatorio ha evitado que se retire la sutura; por ello, es importante que en casos seleccionados se localicen los uréteres antes y después de la operación, ya sea mediante la cateterización ureteral o la aplicación intravenosa de 5 mL de colorante índigo carmín evaluada por cistoscopia,⁵ puesto que, de acuerdo con

algunos autores, disminuye la frecuencia de lesión ureteral de 0.7 a 0.2%.⁸⁻¹³

REFERENCIAS

1. Thompson JD. Lesiones quirúrgicas del uréter: prevención y tratamiento. En: Thompson JD, Rock JA, editores. Ginecología quirúrgica. Buenos Aires: Panamericana, 1992;pp:685-715.
2. Eisenkop SM, Richman R, Platt LD, Paul RH. Urinary tract injury during cesarean section. *Obstet Gynecol* 1982;60:591-6.
3. Brubaker L, Wilbanks G. Urinary tract injuries in pelvic surgery. *Surg Clin North Am* 1991;71:963-76.
4. Lask D, Arbanel J, Luttwak Z, Manes A, Mukamanel E. Changing trends in the management of iatrogenic ureteral injuries. *J Urol* 1995;154(5):1693-5.
5. Harkki-Sirén P, Sjöberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:113-8.
6. Goodno JA, Powers TW, Harris VD. Ureteral injury in gynecological surgery: a ten years review in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(6):1817-20.
7. Taggart S, van Sonnenberg E, D'Agostino H, Casola G, May S. The role of percutaneous procedures for management of urinary tract injuries. In: Buschbaum & Schmidt, editors. *Gynecologic and Obstetric Urology*. Philadelphia: Saunders, 1993;pp:163-70.
8. Payne CK. Ureteral injuries in the female: fistulas and obstruction. In: Raz S, editor. *Female urology*. Philadelphia: Saunders, 1996;47:507-20.
9. Meirou D, Moriel E, Zilberman M, Farkas A. Evaluation and treatment of iatrogenic ureteral injuries during obstetric and gynecologic operations for non malignant conditions. *J Am Coll Surg* 1994;178(2):144-8.
10. Nava y Sánchez R, González Torres C, Berea Domínguez, De la Peña Zayas E, Guerrero Ramos L. Lesiones del árbol urinario en ginecología y obstetricia. *Ginecol Obstet Mex* 1979;46:433-51.
11. Mariotti G, Natale F, Trucchi A, Cristini C, Furbeta A. Ureteral injuries during gynecologic procedures. *Minerva Urol Nefrol* 1997;49(2):95-98.
12. Selzman A, Spirnak J. Iatrogenic ureteral injuries: a 20 year experience in treating 165 injuries. *J Urol* 1996;155(3):878-81.
13. Assimos DG, Patterson LC, Taylor CL. Changing incidence and etiology of iatrogenic ureteral injuries. *J Urol* 1994;152(6):2240-6.

Correlación entre la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés como métodos de vigilancia fetal antes del parto

Miguel Ángel Guerrero Casillas,* Gustavo Romero Gutiérrez,** Roberto Molina Rodríguez,***
Gabriel Guzmán Mena****

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: determinar la correlación entre la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio transversal que incluyó a 161 pacientes con embarazo de alto riesgo en el que se comparó la prueba sin estrés y el índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical. Se hizo un seguimiento de los productos al nacer, registrando su Apgar y su evolución perinatal. Se calculó el coeficiente de correlación, así como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de las pruebas.

Resultados: para la prueba sin estrés en muerte perinatal se obtuvo sensibilidad y especificidad de 0 y 84%, y para Apgar a los cinco minutos de 50 y de 85%, respectivamente. El índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical referente a la muerte perinatal tuvo sensibilidad y especificidad de 100 y de 91%, en tanto que en Apgar a los cinco minutos fueron de 100 y 92%, respectivamente. El coeficiente de correlación para el índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés fue -0.257 ($p = 0.0009$).

Conclusiones: existe una correlación entre el índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés. El índice tuvo mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la muerte perinatal y la baja calificación de Apgar, por lo que se recomienda usarlo como primera opción en la vigilancia fetal antes del parto.

Palabras clave: índice de resistencia, arteria cerebral media/umbilical, prueba sin estrés, flujometría Doppler.

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation between Doppler fluxometry of middle/umbilical cerebral artery and the non-stress test as methods of antepartum fetal surveillance.

Patients and methods: We made a cross-sectional study. There were included 161 patients with high risk pregnancies. We carried out the non-stress test and the middle/umbilical cerebral artery resistance index in these women. Apgar score and perinatal outcome of the newborns were registered. Correlation coefficient as well as the sensitivity, specificity and predictive values of the tests were calculated.

Results: For the non-stress test in perinatal death, a sensitivity of 0% and a specificity of 84% were obtained; for Apgar at five minutes, sensitivity was 50% and specificity was 85%. In relation to perinatal death, the middle/umbilical cerebral artery resistance index has a sensitivity and specificity of 100 and 91%, respectively; for Apgar score at five minutes, the values were 100 and 92%, respectively. Correlation coefficient for the middle/umbilical cerebral artery resistance index and the non-stress test was -0.257 ($p = 0.0009$).

Conclusion: We found a correlation between the middle/umbilical cerebral artery resistance index and the non-stress test. This index had more sensitivity and specificity for diagnosing perinatal death and Apgar score, for this reason we recommend it as a first choice method of antepartum fetal surveillance.

Key words: non-stress test, middle/umbilical cerebral artery, resistance index.

RÉSUMÉ

Objectif : déterminer la corrélation entre la fluxmétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale et l'examen de réactivité fœtale.

Patients et méthodes : on a réalisé une étude transversale qui a inclus 161 patientes avec grossesse à haut risque dans laquelle on a comparé l'examen de réactivité fœtale et l'indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale. On a fait un suivi des produits à la naissance, enregistrant leur Apgar et leur évolution périnatale. On a calculé le coefficient de corrélation, ainsi que la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives des tests.

Résultats : pour l'examen de réactivité fœtale en mort périnatale on a obtenu une sensibilité et une spécificité de 0 et de 84%, et pour Apgar à cinq minutes de 50 et de 85%, respectivement. L'indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale référent à la mort

périnatale a eu une sensibilité et une spécificité de 100 et de 91%, tandis que dans Apgar à cinq minutes elles ont été de 100 et 92%, respectivement. Le coefficient de corrélation pour l'indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale et l'examen de réactivité fœtale a été -0.257 ($p=0.009$).

Conclusions : il existe une corrélation entre l'indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne/ombilicale et l'examen de réactivité fœtale. L'indice a eu une majeure sensibilité et spécificité pour faire le diagnostic de mort périnatale et le bas score d'Apgar, pour cela on recommande de l'employer comme première option dans la surveillance fœtale avant l'accouchement.

Mots-clés : indice de résistance, artère cérébrale moyenne/ombilicale, examen de réactivité fœtale, fluxmétrie Doppler.

RESUMO

Objetivo: determinar a correlação entre a fluxometria Doppler da artéria cerebral média/umbilical e a prova sem estresse.

Pacientes e métodos: realizou-se um estudo transversal que incluiu 161 pacientes com gravidez de alto risco na que comparou-se a prova sem estresse e o índice de resistência da artéria cerebral média/umbilical. Realizou-se um acompanhamento dos produtos ao nascerem, registrando seu Apgar e sua evolução perinatal. Calculou-se o coeficiente de correlação, além da sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos das provas.

Resultados: para a prova sem estresse em óbito perinatal se obteve uma sensibilidade e uma especificidade de 0 e 84%, e para Apgar aos cinco minutos de 50 e de 85%, respetivamente. O índice de resistência da artéria cerebral média/umbilical referente à morte perinatal teve uma sensibilidade e uma especificidade de 100 e de 91%, entanto que em Apgar aos cinco minutos foram de 100 e 92%, respetivamente. O coeficiente de correlação para o índice de resistência da artéria cerebral média/umbilical e a prova sem estresse foi -0,257 ($p = 0,009$).

Conclusões: existe uma correlação entre o índice de resistência da artéria cerebral média/umbilical e a prova sem estresse. O índice teve maior sensibilidade e especificidade para diagnosticar a morte perinatal e a baixa calificação de Apgar, pelo que recomenda-se usá-lo como primeira opção na vigilância fetal antes do parto.

Palavras chave: índice de resistência, artéria cerebral média/umbilical, prova sem estresse, fluxometria Doppler.

El análisis de la frecuencia cardiaca fetal, conocida como prueba sin estrés, se utiliza como tamizaje de bienestar fetal;¹ sin embargo, es difícil interpretarla debido a que tiene una baja sensibilidad y un alto índice de falsos positivos. Además, los cambios de la frecuencia cardiaca fetal pueden sólo representar un estado cardiorrespiratorio actual de la unidad feto-placentaria, no la afectación crónica de la reserva placentaria.²

La flujometría Doppler de la arteria umbilical como prueba de tamizaje para el bienestar fetal

en la población de alto riesgo se relacionó con una disminución en la incidencia de cesárea por frecuencia cardiaca fetal no tranquilizadora, en comparación con la prueba sin estrés, sin incrementar la morbilidad fetal.³

Almstrom y colaboradores refirieron que la flujometría Doppler de la arteria umbilical es mejor que la prueba sin estrés, ya que reduce en mayor medida los ingresos hospitalarios, las ocasiones de monitorización, las cesáreas de urgencia y la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales.⁴

Se ha propuesto la utilización de la relación de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media y la arteria umbilical como predictor de resultados perinatales adversos, tales como restricción del crecimiento intrauterino, cesárea por frecuencia cardiaca no tranquilizadora, Apgar menor de 7, admisión a unidad de cuidados intensivos y complicaciones neonatales.⁵

En este medio no existe un estudio en el que se analice la existencia de alguna correlación entre el índice de resistencia de la arteria cerebral media y la arteria umbilical, y la prueba sin estrés como predictores de malos resultados perinatales, por lo que se considera conveniente realizar esta investigación.

* Ginecoobstetra en curso de capacitación de medicina materno-fetal.

** Ginecoobstetra perinatólogo. Jefe de la División de Investigación.

*** Ginecoobstetra perinatólogo. Jefe de la División de Medicina Materno-fetal.

**** Ginecoobstetra perinatólogo. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecopecdiatría núm. 48, León, Guanajuato, IMSS.

Correspondencia: Dr. Gustavo Romero Gutiérrez. Fuego 216, Jardines del Moral. CP 37160, León, Guanajuato.

E-mail: gustavo.romerog@imss.gob.mx

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Guerrero CMA, Romero GG, Molina RR, Guzmán MG. Correlación entre la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés como métodos de vigilancia fetal antes del parto. Ginecol Obstet Mex 2007;75:193-9.

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

OBJETIVO

Determinar la correlación entre la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y transversal en el que se analizaron 161 mujeres con embarazo de 31 a 42 semanas, que acudieron al servicio de fisiología obstétrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecopediatria núm. 48 de León, Guanajuato, para su vigilancia fetal antes del parto, en el periodo comprendido de junio del 2005 a enero del 2006.

No ingresaron al estudio las pacientes que tenían una condición diferente a la mencionada; además, se excluyeron aquellas de las que no se poseían datos completos sobre su evolución y la del neonato.

El embarazo de alto riesgo se definió como aquel en el que se tiene la certeza de que existen estados patológicos o condiciones anormales concomitantes con la gestación y el parto, que aumentan los peligros para la salud de la madre o del producto.

En la prueba sin estrés la base para evaluar el estado fetal es que el feto normal tiene patrones de frecuencia cardiaca característicos. La variabilidad basal relativa promedio y la aceleración de esta frecuencia en respuesta a los movimientos fetales son signos tranquilizadores. El patrón de frecuencia cardiaca fetal se evaluó con la técnica de monitorización externa sin ningún estrés o estímulo al feto, con un monitor tipo Sonicaid Team Oxford y Bistos BT 300S.

Cuando la hipoxemia, la acidosis o los fármacos deprimen el sistema nervioso central del feto, hay una reducción de la variabilidad basal y ausencia de aceleraciones de la frecuencia cardiaca de éste con el movimiento. Este patrón también puede aparecer en fases de sueño fetal, y por ello es necesario monitorizar durante 20 minutos, al menos hasta que el feto se encuentre en un estado más activo, o palpar el abdomen para activarlo o realizar una prueba de estimulación vibroacústica. Si durante los primeros 20 minutos del registro hay dos o más aceleraciones de 15 latidos por minuto de la línea de base y 15 segundos de duración, vinculadas con los movimientos fetales, la prueba

se considera reactiva; si no cumple con los criterios anteriores se toma como no reactiva.⁶

La flujometría Doppler de la arteria umbilical, de la arteria cerebral media y de la relación entre ambas se realizó con ultrasonido tipo Esaote Technos MPX o con equipo Hewlett Packard Imagen Point HX, con sistema de US M24108 con Doppler pulsado; se tomó el índice de resistencia (IR) de la arteria umbilical, de la arteria cerebral media y de la relación entre ambas. Se consideraron dentro de la norma valores de la arteria umbilical de 0.48 a 0.79,⁷ y mayor de 1 en la relación arteria cerebral media/arteria umbilical.⁸

El índice de resistencia se calculó como sigue: IR (índice de Pourcelot) = $S-D/S$, en donde S es la máxima frecuencia sistólica pico y D es el fin de diástole en un ciclo cardiaco.

Se practicó una prueba sin estrés y flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/arteria umbilical. En la primera, la paciente se colocó cómodamente en una cama, en posición semifowler, en decúbito lateral izquierdo, y se tomó la presión arterial de modo que estuviera en condiciones estables, para evitar que influyeran en el resultado las alteraciones hemodinámicas maternas, como es el caso de la hipotensión supina.

En la flujometría, se pidió a la paciente que se colocara en una posición cómoda para que no experimentara hipotensión supina ni actividad uterina, y se aseguró la quiescencia fetal (ningún movimiento de miembros ni respiratorio). Se tomaron al menos cinco ciclos cardiacos para demostrar la constancia de la forma de onda en un asa libre de cordón umbilical y en la arteria cerebral media en su porción inicial.

Se registraron los siguientes datos de cada una de las pacientes: edad y antecedentes obstétricos como embarazos, paridad, fecha de última menstruación, ultrasonidos previos, semanas de embarazo, diagnóstico de alto riesgo, vía de interrupción, motivo de la cesárea en caso necesario, calificación Apgar al minuto y a los cinco minutos, peso del producto, existencia de meconio, si pasó a neonatos, prematuros o unidad de cuidados intensivos neonatales, y su evolución final.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva que incluyó media aritmética y valores porcentuales para describir el

comportamiento de las variables; se calculó, además, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo de las pruebas de vigilancia antenatal fetal. También se estimó el coeficiente de correlación entre los resultados de estas pruebas.

RESULTADOS

Se estudiaron 161 mujeres, con una edad promedio fue 27 años, rango de 14 a 46 años. El tiempo de embarazo fue de 31 a 42 semanas, con una media de 39 semanas. El número promedio de embarazos fue dos, con un máximo de 9; 44.7% eran primigestas y 55.3% multigestas.

Las causas del alto riesgo fueron: embarazo mayor de 41 semanas, en 64 casos (39.8%); diabetes mellitus gestacional y tipo 2 (menor de 10 años de evolución), en 22 casos (13.7%); preeclampsia, 20 casos (12.4%); oligohidramnios sin padecimiento agregado, 13 casos (8.1%); hipertensión gestacional, 11 casos (6.8%); restricción del crecimiento intrauterino y pequeño para la edad gestacional (PEG) sin enfermedades agregadas, 10 casos (6.2%) e hipertensión crónica, 9 casos (5.6%).

Los resultados de las pruebas antenatales de vigilancia fetal fueron: 146 casos (90.7%) con flujometría Doppler, índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical (IR ACM/AU) normal, 15 casos (9.3%) anormal; prueba sin estrés 136 casos (84.5%) con prueba reactiva y 25 casos (15.5%) con prueba no reactiva, seis casos (3.7%) con prueba sin estrés no reactiva y flujometría Doppler índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical anormal.

En el cuadro 1 se registra la vía de nacimiento: 27 casos (16.8%) por parto vaginal y 134 (83.2%) vía cesárea. La indicación más frecuente de cesárea fue la desproporción céfalo-pélvica en 37 casos (27.6%), seguida de oligohidramnios con 13 (9.7%).

El promedio de peso del producto fue de 3,011 gramos, con un peso mínimo de 1,100 y un máximo de 5,100 gramos. Ingresaron a prematuros 13 recién nacidos (8.3%), a neonatos 15 (9.3 %) y a la unidad de cuidados intensivos uno (0.6 %). La estancia hospitalaria promedio de los prematuros fue de ocho días, con un mínimo de dos y un máximo de 26 días; de los neonatos fue de siete días, con un mínimo de dos

Cuadro 1. Vía de nacimiento en las pacientes estudiadas

<i>Diagnóstico de alto riesgo</i>	<i>Cesárea N (%)</i>	<i>Parto N (%)</i>
Embarazo mayor de 41 semanas	46 (34.3)	18 (66.7)
Diabetes mellitus*	20 (4.9)	2 (7.4)
Preeclampsia	20 (14.9)	0
Hipertensión gestacional	8 (6.0)	3 (11.1)
Hipertensión arterial crónica	7 (5.2)	2 (7.4)
RCIU/PEG+	9 (6.7)	1 (3.7)
Oligo/anhidramnios+	13 (9.7)	0
Otras	11 (8.2)	1 (3.7)
Total	134 (83.2)	27 (16.8)

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; PEG: pequeño para la edad gestacional.

Otras: epilepsia, asma bronquial, nefropata, etc.

* Gestacional y tipo 2.

+ Sin enfermedad agregada.

y un máximo de 22. Un recién nacido murió a las 24 horas de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos por síndrome de membrana hialina con probable enterocolitis necrotizante.

Los cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de la prueba sin estrés y de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media/umbilical se muestran en los cuadros 2 y 3, respectivamente.

Los resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba sin estrés para la muerte perinatal y Apgar a los cinco minutos menor de 7, fueron 0, 84, 50 y 85%, respectivamente (cuadro 4). La flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical, su sensibilidad y especificidad para la muerte perinatal y la calificación Apgar a los cinco minutos menor de 7 fueron 100, 91, 100 y 92%, respectivamente (cuadro 5).

En el cuadro 6 se muestra el coeficiente de correlación para la flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés: -0.257 ($p = 0.0009$).

COMENTARIO

La edad de las pacientes, en general, concuerda con la edad reproductiva mencionada en diversos estudios, aunque es notorio el amplio rango (14 a 46 años).

Un hallazgo interesante fue que a 83.2% de las pacientes con embarazo de alto riesgo se les practicó

Cuadro 2. Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba sin estrés

	<i>Variable de desenlace Presente</i>	<i>Muerte perinatal Ausente</i>	<i>Total</i>
Prueba sin estrés no reactiva	0 (a)	25 (b)	25 (a+b)
Prueba sin estrés reactiva	1 (c)	135 (d)	136 (c+d)
Total	1 (a+c)	160 (b+d)	161

Sensibilidad: $a/(a+c) = 0/1 = 0$.Especificidad: $d/(b+d) = 135/160 = 0.84$.Valor predictivo positivo: $a/(a+b) = 0/25 = 0$.Valor predictivo negativo: $d/(c+d) = 135/136 = 0.99$.

	<i>Variable de desenlace Presente</i>	<i>Apgar a los 5' menor de 7 Ausente</i>	<i>Total</i>
Prueba sin estrés no reactiva	1 (a)	24 (b)	25 (a+b)
Prueba sin estrés reactiva	1 (c)	135 (d)	136 (c+d)
Total	2 (a+c)	159 (b+d)	161

Sensibilidad: $a/(a+c) = 1/2 = 0.50$.Especificidad: $d/(b+d) = 135/159 = 0.85$.Valor predictivo positivo: $a/(a+b) = 1/25 = 0.04$.Valor predictivo negativo: $d/(c+d) = 135/136 = 0.99$.

una cesárea, en 34.3% de los casos por un embarazo mayor de 41 semanas, los restantes fueron por desproporción céfalo-pélvica, oligohidramnios y cérvix desfavorable. La causa más común de vigilancia fetal antes del parto en estas pacientes fue similar a la referida en un estudio previo: un embarazo mayor de 41 semanas, seguido por enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia, hipertensión gestacional e hipertensión crónica); ambas representan 78.9% de los casos.³

De las 15 pacientes que tuvieron un índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical alterado, seis productos requirieron atención especial (en neonatos, prematuros o cuidados intensivos neonatales); uno de ellos ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde falleció. El diagnóstico de la madre había sido preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Cuadro 3. Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media (ACM)/umbilical (AU)

	<i>Variable de desenlace Presente</i>	<i>Muerte perinatal Ausente</i>	<i>Total</i>
IR ACM/AU anormal	1 (a)	14 (b)	15 (a+b)
IR ACM/AU normal	0 (c)	146 (d)	146 (c+d)
Total	1 (a+c)	160 (b+d)	161

Sensibilidad: $a/(a+c) = 1/1 = 1$.Especificidad: $d/(b+d) = 146/160 = 0.91$.Valor predictivo positivo: $a/(a+b) = 1/15 = 0.07$.Valor predictivo negativo: $d/(c+d) = 146/146 = 1$.

	<i>Variable de desenlace Presente</i>	<i>Apgar a los 5' menor de 7 Ausente</i>	<i>Total</i>
IR ACM/AU anormal	2 (a)	13 (b)	15 (a+b)
IR ACM/AU normal	0 (c)	146 (d)	146 (c+d)
Total	2 (a+c)	159 (b+d)	161

Sensibilidad: $a/(a+c) = 2/2 = 1$.Especificidad: $d/(b+d) = 146/159 = 0.92$.Valor predictivo positivo: $a/(a+b) = 2/15 = 0.13$.Valor predictivo negativo: $d/(c+d) = 146/146 = 1$.**Cuadro 4.** Valores de exactitud diagnóstica de la prueba sin estrés de acuerdo con la relación de las variables de desenlace

%	<i>Muerte perinatal</i>	<i>Apgar 5' (< 7)</i>	<i>Cuidados especiales*</i>	<i>Bajo peso (< percentil 10)</i>
Sensibilidad	0	50	25	28
Especificidad	84	85	86	86
VPP	0	4	28	20
VPN	99	99	84	90

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

* Ingreso a neonatos, prematuros o cuidados intensivos neonatales.

Cuadro 5. Valores de exactitud diagnóstica para el índice de resistencia de la relación de la arteria cerebral media/umbilical de acuerdo con la relación de variables de desenlace

%	<i>Muerte perinatal</i>	<i>Apgar 5' (< 7)</i>	<i>Cuidados especiales*</i>	<i>Bajo peso (< percentil 10)</i>
Sensibilidad	100	100	21	44
Especificidad	91	92	93	95
VPP	7	13	40	53
VPN	100	100	84	93

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

* Ingreso a neonatos, prematuros o cuidados intensivos neonatales.

Tres mujeres con embarazos de 41 semanas tuvieron un índice de resistencia de la arteria cerebral

Cuadro 6. Coeficientes de correlación lineal entre las pruebas de vigilancia fetal anteparto

<i>Variable</i>	<i>Coeficiente de correlación</i>	<i>p</i>
PSS/IR AU	0.162	0.0393
PSS/IR ACM	-0.183	0.0199
PSS/IR (ACM/AU)	-0.257	0.0009

PSS: prueba sin estrés; IR: índice de resistencia; AU: arteria umbilical; ACM: arteria cerebral media; ACM/AU: relación arteria cerebral media y umbilical; *p*: nivel de significancia.

media/umbilical alterado y una evolución perinatal favorable. Estos hallazgos confirman que la flujometría Doppler del índice de resistencia arteria cerebral media/umbilical es más adecuada para la vigilancia fetal antes del parto en mujeres con padecimientos como hipertensión crónica y restricción del crecimiento intrauterino.

Dieciocho recién nacidos tuvieron un peso menor al percentil 10, entre ellos se encontraba el neonato fallecido, cuyo índice de resistencia estaba alterado, aunque la prueba sin estrés arrojó resultados normales. Esto concuerda con lo reportado por Arias y otros estudios previos en los que se refiere que un examen flujométrico Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical anormal precede a una prueba sin estrés no reactiva.^{3,8}

Los resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba sin estrés para la muerte perinatal y una calificación Apgar a los cinco minutos menor de 7 en estas pacientes, fueron menores a los del índice de resistencia cerebral media/umbilical. De esta manera, se puede argumentar que la flujometría Doppler del índice de resistencia tiene una mayor exactitud diagnóstica para la evaluación del bienestar fetal en embarazos de alto riesgo, sobre todo si se complica con hipertensión o restricción del crecimiento intrauterino.

Al efectuar la correlación entre las diferentes modalidades de flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria umbilical, de la arteria cerebral y de la arteria cerebral media/umbilical con la prueba sin estrés, se encontró significancia estadística prácticamente entre todas ellas. La correlación más alta (-0.257) se obtuvo entre la medición del índice de resistencia de la relación arteria cerebral media/arteria umbilical. Esto significa que se puede realizar la eva-

luación flujométrica Doppler con cualquiera de ellas, y que la elección dependería de la accesibilidad de la arteria cerebral media, que en algunos fetos puede estar obstaculizada por un embarazo muy temprano, obesidad materna, excesiva motilidad o una posición no adecuada.

Los resultados de este trabajo permiten afirmar que la evaluación del bienestar fetal antenatal en pacientes con embarazo de alto riesgo puede hacerse tanto con la prueba sin estrés como con el índice de resistencia arteria cerebral media/umbilical.

Debido a que la flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical tuvo mejores valores de sensibilidad y especificidad que la prueba sin estrés, se considera la primera opción en la evaluación del bienestar fetal antenatal en embarazos de alto riesgo.

CONCLUSIONES

Existe una correlación entre la flujometría Doppler del índice de resistencia de la arteria cerebral media/umbilical y la prueba sin estrés.

La flujometría Doppler de este índice mostró una mayor sensibilidad y especificidad que la prueba sin estrés para diagnosticar la muerte perinatal y la calificación de Apgar; por esta razón, se recomienda usarla como primera opción para la vigilancia fetal antes del parto.

REFERENCIAS

1. Platt LD, Paul RH, Phelan J, Walla CA, Broussard P. Fifteen years of experience with antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1509-15.
2. Thacker SB, Berkeman RL. Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected antepartum fetal surveillance techniques. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:121-41.
3. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the no stress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1366-71.
4. Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small for gestational age fetuses. *Lancet* 1992;340:936-40.
5. Diván M, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:1015-25.
6. Malcus P. Antenatal fetal surveillance. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:123-8.

7. Romero GG, Ponce PLAL, Ramos PS. Índices de flujometría Doppler fetal en embarazos de bajo riesgo. *Ginec Obst Mex* 1999;67:484-90.
8. Arias F. Fetus-placenta-newborn: accuracy of the middle cerebral to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1541-5.

Cambio en la secreción pulsátil y en la respuesta de la hormona luteinizante a la naloxona en relación con el daño testicular

Carlos A. Villanueva Díaz,* Rubén Pineda Viedas,* Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez,* Armando Juárez Bengoa*

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Objetivo: comparar la secreción pulsátil de LH, el tono de opioides endógenos y la masa / concentración de LH ocasionada por la infusión de naloxona a pacientes con oligospermia normogonadotrópica (ON), como modelo de daño testicular progresivo.

Pacientes y métodos: se comparó la secreción pulsátil de LH durante ocho horas en sujetos sanos fértiles (grupo 3, n=5), pacientes con oligospermia normogonadotrópica y relación FSH/LH <1.6 (grupo 1, n=5) y pacientes con oligospermia normogonadotrópica y relación FSH/LH >1.6 (grupo 2, n=5). Además, se calculó el área bajo la curva de respuesta de LH posterior a la infusión de naloxona.

Resultados: los pacientes con oligospermia normogonadotrópica ($p < 0.01$) tuvieron menor concentración de testosterona libre y elevada concentración de estradiol, en comparación con los sujetos del grupo control (1 vs 3: $p = 0.01$; 2 vs 3: $p = 0.001$). La frecuencia pulsátil en el grupo 1 fue de $3.33 \pm 0.57/8$ horas; en el grupo 2, de $4 \pm 1/8$ horas y en el grupo 3, de $2.66 \pm 0.57/8$ horas (2 vs 3 $p < 0.01$; 2 vs 1 $p = 0.05$). El área bajo la curva, después de la infusión de naloxona, fue $19,300.44 \pm 11,403.31$ en el grupo 1; en el grupo 2 de $5,696.09 \pm 1,753.44$ y $3,080.97 \pm 1,159.78$ en el grupo 3 (1 vs 3 Anova $p = 0.01$).

Conclusiones: los pacientes con oligospermia normogonadotrópica tuvieron insuficiencia pante testicular subclínica. El tono de opioides endógenos aumenta en las etapas iniciales de la disfunción testicular, pero disminuye con la evolución de dicha afección.

Palabras clave: oligospermia normogonadotrópica, secreción pulsátil de LH, opioides endógenos.

ABSTRACT

Objective: To compare the pulsatile release of LH, the tone of endogenous opioids and the mass of LH secreted after a naloxone infusion in healthy subjects and patients with normogonadotropic oligospermia (NO) in a model of progressive testicular damage.

Patients and methods: Pulsatile secretion of LH was analyzed in a period of 8 hours in a group of healthy subjects (group 3, n=5), in patients with NO and FSH/LH ratio <1.6 (group 1, n=5) and in patients with NO and FSH/LH ratio >1.6 (group 2, n=5). The area under the curve of LH response after naloxone infusion was also calculated.

Results: Free serum testosterone concentration was lower ($p < 0.01$) and estradiol concentration higher in patients with NO than control subjects (1 vs 3: $p = 0.01$; 2 vs 3: $p = 0.001$). Frequency of pulses in group 1 was $3.33 \pm 0.57/8$ h, in group 2: $4 \pm 1/8$ h; and in group 3: $2.66 \pm 0.57/8$ h (2 vs 3 $p < 0.01$; 2 vs 1 $p = 0.05$). The area under the curve after naloxone infusion was $19,300.44 \pm 11,403.31$ in group 1, $5,696.09 \pm 1,753.44$ in group 2; and $3,080.97 \pm 1,159.78$ in group 3 (1 vs 3 Anova $p = 0.01$).

Conclusions: The data indicate that patients with NO have a subclinical pante testicular failure and that the opioid tone is increased at the initial phase of testicular dysfunction, but it decreases at more advanced stages of testicular damage.

Key words: normogonadotropic oligospermia, pusatile secretion of LH, endogenous opioids.

RÉSUMÉ

Objectif : comparer la sécrétion pulsatile de LH, le tonus d'opioïdes endogènes et la concentration de LH provoquée par l'infusion de naloxone dans des patients avec oligospermie normogonadotrophique (ON), comme modèle de dommage testiculaire progressif.

Patients et méthodes : on a comparé la sécrétion pulsatile de LH pendant huit mois dans des individus sains fertiles (groupe 3, n=5), patients avec oligospermie normogonadotrophique et relation FSH/LH < 1.6 (groupe 1, n=5) ; et patients avec ON et relation FSH/LH > 1.6 (groupe 2, n=5). En plus, on a calculé l'aire sous la courbe de réponse de LH postérieure à l'infusion de naloxone.

Résultats : les patients avec oligospermie normogonadotrophique ($p < 0.01$) ont eu une concentration mineure de testostérone libre et concentration d'oestradiol élevée, en comparaison avec les individus du groupe contrôle (1 vs 3 : $p = 0.01$; 2 vs 3 : $p = 0.001$). La fréquence pulsatile dans le groupe 1 a été de $3.33 \pm 0.57/8$ heures ; dans le groupe 2, de $4 \pm 1/8$ heures et dans le groupe 3, de $2.66 \pm 0.57/8$ heures (2 vs 3 $p < 0.01$; 2 vs 1 $p = 0.05$). L'aire sous la courbe, après l'infusion de naloxone, a été 19300.44 ± 11403.31 dans le groupe 1 ; 5696.09 ± 1753.44 dans le groupe 2 et 3080.97 ± 1159.78 dans le groupe 3 (1 vs 3 Anova $p = 0.01$).

Conclusions : les patients avec oligospermie normogonadotrophique ont eu insuffisance testiculaire totale subclinique. Le tonus d'opioïdes endogènes augmente dans les étapes initiales de la dysfonction testiculaire, mais diminue avec l'évolution de cette affection.

Mots-clés : oligospermie normogonadotrophique, sécrétion pulsatile de LH, opioïdes endogènes.

RESUMO

Objetivo: comparar a secreção pulsátil de LH o tom de opioides endógenos e a massa / concentração de LH ocasionada pela infusão de naloxona em pacientes com oligospermia normogonadotrópica (ON), como modelo de prejuízo testicular progressivo.

Pacientes e métodos: comparou-se a secreção pulsátil de LH durante oito horas em sujeito são férteis (grupo 3, n=5), pacientes com oligospermia normogonadotrópica e relação FSH/LH <1,6 (grupo 1, n=5); e pacientes com ON e relação FSH/LH >1,6 (grupo 2, n=5). Além do mais, calculou-se a área sob a curva de resposta de LH posterior à infusão de naloxona.

Resultados: os pacientes com oligospermia normogonadotrópica ($p < 0,01$) tiveram menor concentração de testosterona livre e elevada concentração de estradiol, comparada com os sujeitos do grupo controle (1 vs 3: $p = 0,01$; 2 vs 3: $p = 0,001$). A frequência pulsátil no grupo 1 foi de $3,33 \pm 0,57/8$ horas; no grupo 2, de $4 \pm 1/8$ horas e no grupo 3, de $2,66 \pm 0,57/8$ horas (2 vs 3 $p < 0,01$; 2 vs 1 $p = 0,05$). A área sob a curva, depois da infusão de naloxona, foi $19300,44 \pm 11403,31$ no grupo 1; $5696,09 \pm 1753,44$ no grupo 2 e $3080,97 \pm 1159,78$ no grupo 3 (1 vs 3 Anova $p = 0,01$).

Conclusões: os pacientes com oligospermia normogonadotrópica tiveram insuficiência pantesticular subclínica. O tom de opioides endógenos aumenta nas etapas iniciais da disfunção testicular, mas diminui com a evolução de tal doença.

Palavras chave: oligospermia normogonadotrópica, secreção pulsátil de LH, opioides endógenos.

La secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) en pacientes con oligospermia normogonadotrópica (también llamada idiopática) muestra datos controversiales, pues varios autores reportan que dicha secreción es menor en los sujetos con este padecimiento,^{1,2} mientras que otros señalan que la frecuencia de pulsos es mayor.^{3,4}

Un estudio en pacientes con azoospermia normogonadotrópica y hallazgos histológicos de daño testicular demostró la relación directamente proporcional entre el grado de daño testicular y la concentración sérica de FSH.⁵ En particular, la relación inversa de LH/FSH es un marcador de daño temprano de la función tubular, aun con concentraciones hormonales dentro de los límites normales. Tal estudio comprobó, al realizar el desafío con citrato de clomifeno, que la insuficiencia tubular compensada ocurre por la elevada secreción de FSH y por diferencias en la relación FSH/LH cuando es >1.6. Algo similar se observa en pacientes con oligospermia idiopática cuando se determina la secreción de gonadotropinas, después de la administración de

la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que supone que en este padecimiento existe un estado subclínico de insuficiencia testicular.⁶

La regulación en la secreción de LH tiene complejidades ocasionadas por la retroalimentación negativa de los corticoesteroides sexuales en el hipotálamo y en la hipófisis, y por la retroalimentación negativa mediante la vía del sistema de opioides endógenos.^{7,8} Este sistema se activa durante la pubertad, pues en esta etapa aparece la respuesta de LH a los agentes que bloquean la función de los opioides endógenos.⁹

El propósito de este estudio fue analizar la secreción pulsátil de LH ocasionada por la infusión de naloxona y conocer si la secreción y el tono de los opioides endógenos cambian en relación con el grado de daño testicular.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron tres grupos de cinco pacientes que acudieron al servicio de consulta externa de la Clínica de Andrología del INPer. En el grupo 1 (n=5) se incluyeron sujetos con oligospermia normogonadotrópica con concentraciones espermáticas de 10 a 20 millones/mL (relación FSH/LH <1.6), en el grupo 2 (n=5) hubo sujetos con oligospermia normogonadotrópica con concentraciones espermáticas <5 millones/mL y relación FSH/LH >1.6, y el grupo 3 (n=5) se conformó por sujetos sanos con calidad seminal normal y relación FSH/LH <1.6. En todos los casos se excluyeron las siguientes alteraciones: enfermedad sistémica, desnutrición, ejercicio intenso, endocrinopatías y

* Clínica de Andrología, Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Villanueva Díaz. Montes Urales 800, 4° piso, Torre de Investigación, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel.: (55) 5520-9900 ext. 363, 365.

E-mail: villanuevacmx@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Villanueva DCA, Pineda VR, Echavarría SMG, Juárez BA. Cambio en la secreción pulsátil y en la respuesta de la hormona luteinizante a la naloxona en relación con el daño testicular. Ginecol Obstet Mex 2007;75:200-4.

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

prescripción de medicamentos con efecto gonadal, hipofisario o en el sistema nervioso central. Los sujetos firmaron el consentimiento antes de iniciar el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y ética de la institución.

Obtención de muestras

Se citó a los pacientes en condición de ayuno a las 7:30 h. Después de permanecer 15 minutos en reposo, se les canalizó una vena del antebrazo con un catéter endovenoso que se mantuvo permeable con solución salina al 0.9% y flujo aproximado de 0.5 mL/min. Posteriormente, se lavó el catéter para evitar el fenómeno de dilución y se obtuvieron muestras de 1 mL de sangre venosa (tubos sin anticoagulante) cada 15 minutos durante ocho horas. Al término de este periodo se administraron 2 mg/hora de naloxona y se obtuvieron muestras de 1 mL de sangre venosa cada 15 minutos durante 2 horas.

Las muestras se centrifugaron a 1,500 rpm, a temperatura ambiente, durante 20 minutos para separar el suero; después, se almacenaron en congelación (-20°C) durante dos meses, hasta el momento de realizar las determinaciones hormonales.

Determinaciones hormonales

Para disminuir la variación interensayo, se descongelaron las muestras de cada paciente para analizarlas en la misma prueba. La cuantificación de LH, en muestras por duplicado, se hizo por análisis inmunoradiométrico con estuches comerciales de Amersham (Amersham, New Haven CT, EUA, rango de la curva control de 0.5 a 30 mUI/mL). El coeficiente de variación intraensayo fue de 4.5%, cuyo cálculo se hizo a partir de los valores de dos sueros problema.

Análisis estadístico

El análisis de pulsatilidad de LH se realizó mediante la prueba de la *t* de Student con distribución normal de los duplicados. En el programa se calculó el número de picos y valles de secreción hormonal que ocurrieron durante el muestreo.¹⁰

La respuesta de LH a la naloxona se evaluó de dos formas diferentes: el tiempo en el que apareció la concentración máxima y el área bajo la curva, mediante la fórmula del trapecioide. La diferencia entre grupos

se obtuvo con análisis de variancia (Anova) en el programa "Statgraphics plus".

RESULTADOS

Los grupos con oligospermia normogonadotrópica se compararon en relación con la edad y tiempo de esterilidad. La concentración basal de LH fue mayor en los pacientes con FSH/LH >1.6 ; sin embargo, no fue estadísticamente significativa en los pacientes con FSH/LH <1.6 (grupo 2: 4.63 ± 0.97 vs grupo 1: 3.63 ± 1.29 ; $p=0.12$). La concentración de LH en los pacientes del grupo 2 fue significativamente mayor que en los del grupo control (4.63 ± 0.97 mUI/mL vs 2.43 ± 0.77 mUI/mL; $p=0.005$). La concentración basal de FSH también fue mayor en los grupos con daño testicular, en comparación con los sujetos del grupo control (grupo 1: 6.81 ± 4.76 mUI/mL, grupo 2: 7.56 ± 6.50 mL, grupo 3: 3.16 ± 1.44 mUI/mL; 1 vs 3: $p=0.05$; 2 vs 3: $p=0.01$). La concentración de testosterona libre fue menor en los dos grupos con insuficiencia testicular; en el grupo 1 los valores fueron de 24.53 ± 5.6 pg/mL; en el grupo 2, de 18.33 ± 4.09 pg/mL y en el grupo control, de 36.87 ± 3.26 pg/mL (1 y 2 vs 3, $p=0.01$). No obstante, la concentración sérica de estradiol fue mayor en los pacientes con insuficiencia testicular (grupo 1: 43.21 ± 5.65 , grupo 2: 63 ± 21.48 , grupo 3: 29.76 ± 6.23 ; 1 vs 3, $p=0.01$; 2 vs 3, $p=0.001$).

La frecuencia de pulsos de LH en el grupo 1 fue de $3.33 \pm 0.57/8$ h; en el grupo 2, de $4 \pm 1/8$ h y en el grupo 3, de $2.66 \pm 0.57/8$ h (2 vs 3, $p < 0.01$; 2 vs 1, $p=0.05$). No se encontraron diferencias entre los grupos en relación con amplitud o altura de los picos o en el intervalo interpico.

Del grupo 1 cuatro sujetos tuvieron curvas bimodales de secreción de LH con incrementos a los 15 y 90 minutos, las cuales fluctuaron entre 150 y 350% sobre el valor basal. En el otro sujeto se incrementó a 350% después de 45 minutos de aplicar la infusión. En el grupo 2 (FSH/LH >1.6), el incremento de LH ocurrió 60 a 75 minutos después de la infusión de naloxona, con 170 a 400% sobre el valor basal. En el grupo de sujetos sanos (grupo 3), el incremento de LH apareció alrededor de 45 minutos de recibir la naloxona, con 250 a 350% sobre el valor basal.

El área bajo la curva de respuesta a la aplicación de naloxona fue $19,300.44 \pm 11,403.31$ para el grupo 1, $5,696.09 \pm 1,753.44$ para el grupo 2 y $3,080.97 \pm 1,159.78$ para el grupo 3 (1 vs 3 Anova, $p = 0.01$).

DISCUSIÓN

Debido a las restricciones éticas que implica realizar la biopsia testicular en pacientes con oligospermia, nos preguntamos si es posible asegurar que este modelo de evolución de daño testicular representa la afección progresiva del órgano. Sin embargo, ya se demostró la relación inversamente proporcional entre el daño testicular y la concentración de espermatozoides en el semen.¹¹ Además, el gradiente de concentración de hormonas testiculares e hipofisarias de los grupos de estudio muestra que con el propósito principal de esta investigación se logró.

Los resultados indican que la concentración basal de FSH aumenta en relación con el grado de daño testicular, lo cual refleja la disfunción de las células de Sertoli en los pacientes con oligospermia normogonadotrópica. Lo anterior se basa en que, aunque no se determinaron las concentraciones de inhibina sérica, existe relación inversamente proporcional entre la concentración de inhibina B en el suero y la concentración de FSH. Se ha comprobado que la respuesta de inhibina B a la administración de gonadotropinas o de hCG es baja en pacientes con oligospermia idiopática.¹²⁻¹⁴ En estos pacientes, el decremento en la producción espermática, relacionada con concentraciones elevadas de FSH, indica el daño en las células de Sertoli, además de alteraciones en el epitelio germinal.¹⁵

La disminución en la concentración de testosterona y el incremento de estradiol demuestran la insuficiencia subclínica de la función endocrina testicular en los pacientes con oligospermia normogonadotrópica. Estas alteraciones pueden deberse a deficiencias en la función de las células de Leydig, las cuales se relacionan directamente con la vía esteroidogénica (encargada de la producción de testosterona) y con el incremento en la aromatización de andrógenos, pues dichas células son las únicas que realizan esta función en los testículos.¹⁶ Con base en esto, se ha observado que la respuesta de la testosterona a la gonadotropina coriónica es menor en los pacientes con oligospermia idiopática.¹⁷

En los pacientes con oligospermia normogonadotrópica, las alteraciones subclínicas (función endocrina testicular) se relacionan con incremento en la frecuencia de secreción pulsátil de LH, lo cual indica que el hipotálamo y la hipófisis son muy sensibles a la retroalimentación negativa que ejercen los corticoesteroides sexuales;^{18,19} sin embargo, no se puede saber cómo influyen la disminución de testosterona libre o el incremento de estradiol, en forma aislada o combinada, en la regulación de las gonadotropinas secretadas.

En el grupo de sujetos oligospermicos con FSH/LH <1.6 , la masa / concentración de LH liberada por la infusión de naloxona fue mayor que en los pacientes con FSH/LH >1.6 . Esto se explica de dos maneras diferentes:

1) La disminución en la concentración de testosterona libre produce la secreción no controlada de opioides endógenos, mientras que el incremento en la frecuencia de pulsos de GnRH agota la reserva hipofisaria de LH. Esta hipótesis explica por qué la respuesta a la naloxona está ausente en pacientes agonádicos o en los que tienen síndrome de Klinefelter y no se modifica con la prescripción de testosterona.^{20,21}

2) Los efectos no son dependientes de opioides endógenos,²² sino que pueden atribuirse a los efectos regulatorios divergentes que ejercen los andrógenos y los estrógenos en el hipotálamo y la hipófisis.²³ Si esta hipótesis es cierta, es probable que en los pacientes con oligospermia grave y con elevación de ambas gonadotropinas, la respuesta de LH a la naloxona sea nula.

La trascendencia clínica de este estudio implica aspectos de diagnóstico y tratamiento en los pacientes con oligospermia idiopática. En lo que a diagnóstico se refiere, los datos indican que aun con concentraciones normales de gonadotropinas, existe insuficiencia pan-testicular incipiente en los sujetos con oligospermia normogonadotrópica y por lo tanto, el diagnóstico de oligospermia idiopática tendrá que demostrar, además, que la relación LH/FSH esté conservada y su respuesta hormonal sea normal (pruebas de desafío con GnRH o con citrato de clomifeno). En cuanto al tratamiento, los hallazgos son controvertidos por la respuesta en la calidad seminal de los pacientes con oligospermia de varios estudios.²⁴⁻²⁶

Los pacientes con oligospermia normogonadotrópica representaron un grupo heterogéneo de sujetos con daño testicular incipiente o inicial; esto explica las diferencias encontradas en el tratamiento de dicha enfermedad.

REFERENCIAS

- Wagner TOF, Brabant G, Warsch F, von zur Muhlen A. Slow pulsing LH in oligospermia. *Acta Endocrinol* 1984;105(Suppl 264):152-7.
- Gross KM, Matsumoto AM, Southworth MB, Bremner WJ. Evidence for decreased luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in men with selective elevations of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:197-203.
- Bennet A, Bujan L, Plantavid M, Barbe P, et al. Luteinizing hormone pulse frequency and *in vitro* bioactivity in male idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1991;55:612-8.
- Levalle OA, Aszenmil G, Espinola B, Romo A, et al. Altered pulsatile pattern of luteinizing hormone in men with idiopathic normogonadotropic oligospermia. *Fertil Steril* 1988;50(2):337-42.
- Echavarría-Sánchez M, Barrón-González A, Torres-Martínez A, Carranza-Lira S, et al. Cambios en la reserva hipofisaria de gonadotropinas en relación al daño testicular. *Perinatol Reprod Hum* 1994;8:83-90.
- Fujisawa M, Kansaki M, Hayashi A, Tanaka H, et al. Alteration of the hypothalamus-pituitary-testis axis in oligozoospermic men with normal gonadotropin levels. *Int J Urol* 1995;2(4):273-6.
- Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LS, Longcope C, et al. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):609-20.
- Kletter JB, Foster CM, Beitins IZ, Marshall JC, Kelch RP. Acute effects of testosterone infusion and naloxone on luteinizing hormone secretion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1215-9.
- Ulloa-Aguirre A, Mendez JP, Gonzalez-Castillo A, Carranza-Lira S, et al. Changes in the responsiveness of luteinizing hormone secretion to infusion of the opioid antagonist naloxone throughout male sexual maturation. *Clin Endocrinol* 1988;29(1):17-28.
- Veldhuis JD, Johnson ML. Cluster analysis: a simple, versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am J Physiol* 1986;250(4 pt 1):E486-93.
- Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ. Quantitative analysis of testicle biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril* 1981;36(4):480-5.
- Yalti S, Gurbuz B, Ficicioglu C. Serum levels of inhibin B in men and their relationship with gonadal hormones, testicular volume, testicular biopsy results and sperm parameters. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(6):649-54.
- Kinniburgh D, Anderson RA. Differential patterns of inhibin secretion in response to gonadotrophin stimulation in normal men. *Int J Androl* 2001;24(2):95-101.
- Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):134-8.
- Foresta C, Betella A, Moro E, Roverato A, et al. Sertoli cell function in patients with and without microdeletions of the azoospermia factors on the Y chromosome long arm. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2414-9.
- Brodie A, Inkster S, Yue W. Aromatase expression in the human male. *Mol Cell Endocrinol* 2001;178(1-2):23-28.
- Scaglia HE, Carrere CA, Mariani VA, Zylbersztein CC, et al. Altered testicular hormone production in infertile patients with idiopathic oligoasthenospermia. *J Androl* 1991;12(5):273-80.
- Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3027-35.
- Kerrigan JR, Veldhuis JD, Rogol AD. Androgen-receptor blockade enhances pulsatile luteinizing hormone production in late pubertal males: evidence for a hypothalamic site of physiologic androgen feedback action. *Pediatr Res* 1994;35(1):102-6.
- De Feo ML, Maggi M, Guardabasso V, Rodbard D, et al. Naloxone administration does not affect gonadotropin secretion in agonadal men either basally or during testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(1):257-61.
- Forti G, De Feo ML, Maggi M, Genazzani AD, et al. Naloxone administration does not affect gonadotropin secretion in patients with Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol* 1987;115(3):320-4.
- Kletter GB, Foster CM, Beitins IZ, Marshall JC, Kelch RP. Acute effects of testosterone infusion and naloxone on luteinizing hormone secretion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1215-9.
- Spijstra JJ, Spinder T, Gooren L, van Kessel H. Divergent effects of the antiestrogen tamoxifen on luteinizing hormone (LH) pulse frequency, but not on basal LH levels and LH pulse amplitude in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(2):355-60.
- Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40(3):358-65.
- Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000151.
- Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000150.



Microarreglos de ADN y cáncer cervicouterino: identificación de marcadores tumorales

CG Acevedo Rocha,^{*,**} E Álvarez,^{*} G Zafra de la Rosa,^{***,****} M Álvarez Navarro,^{***} P Gariglio^{*}

RESUMEN

La tecnología genética de los microarreglos ha incrementado el entendimiento de los eventos moleculares de las neoplasias. Con los perfiles de expresión génica se ha logrado la subclasificación molecular de pacientes y la identificación de miles de genes implicados en el cáncer cervicouterino. Este artículo revisa la utilidad de los microarreglos de ADN en la carcinogénesis cervicouterina y propone los posibles marcadores tumorales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: genómica, transcriptómica, microarreglos de ADN, cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano, marcadores tumorales.

ABSTRACT

Microarray technology has remarkably accelerated the understanding of the molecular events of neoplasias. By means of gene expression profiles, a molecular subclassification of cancer patients and the identification of thousand of genes involved in this pathology have been achieved. Herein, the general use of DNA microarrays in cervical cancer tumorigenesis is reviewed. Finally, putative molecular tumour markers as useful factors in diagnosis, prognosis, and tailor-made therapy for this disease are proposed.

Key words: genomics, transcriptomics, DNA microarrays, cervical cancer, human papillomavirus, tumor markers.

RÉSUMÉ

La technologie génétique des micro réglages a augmenté la compréhension des événements moléculaires des néoplasies. Avec les profils d'expression génique on a réussi le sous classement moléculaire de patientes et l'identification des milliers de gènes impliqués dans le cancer du col utérin. Cet article examine l'utilité des micro réglages d'ADN dans la carcinogénèse cervico-utérine et propose les possibles marqueurs tumoraux pour le diagnostic et thérapie de cette souffrance.

Mots-clés : génomique, transcriptomique, micro réglages d'ADN, cancer du col utérin, virus du papillome humain, marqueurs tumoraux.

RESUMO

A tecnologia genética dos microarranjos acrescentou o entendimento dos eventos moleculares das neoplasias. Com os perfis de expressão gênica se conseguiu a sub-classificação molecular de pacientes e a identificação de miles de genes envolvidos no câncer cervicouterino. Este artigo revisa a utilidade dos microarranjos de ADN na carcinogénesis cervicouterina e propõe os possíveis marcadores tumorais para o diagnóstico, prognóstico e terapia deste padecimento.

Palavras chave: genômica, transcriptômica, microarranjos de ADN, câncer cervicouterino, vírus do papiloma humano, marcadores tumorais.

* Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, CINVESTAV-IPN, México, DF.

** Molecular Biotechnology Group, Max Planck Institut of Biochemistry, Martinsried, Alemania.

*** Servicios de Genética y Gineco-Obstetricia, Hospital Español, México, DF.

**** Escuela de Medicina, Universidad Westhill, México, DF.

Este artículo debe citarse como: Acevedo RCG, Álvarez E, Zafra RG, Álvarez NM, Gariglio P. Microarreglos de ADN y cáncer cervicouterino: identificación de marcadores tumorales. Ginecol Obstet Mex 2007;75:205-13.

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

Correspondencia: acevedo@biochem.mpg.de

Recibido: julio, 2006. Aceptado: enero, 2007.

El cáncer cervicouterino representa la primera causa de muerte en países subdesarrollados y la segunda neoplasia más frecuente en todo el mundo. Este padecimiento se relaciona con la infección ocasionada por el virus del papiloma humano de alto riesgo, pues los tipos oncogénicos 16 y 18 se han encontrado en más del 70% de las biopsias realizadas en todo el mundo.¹ Se estima que 80% de las mujeres se infectan con el virus del papiloma humano en algún periodo de su vida y sólo 10% manifiestan cambios precancerosos en el tejido cervical. El cáncer cervicouterino puede prevenirse por el pequeño porcentaje de cambios morfológicos que aparecen, además de ser fáciles de identificar, ya que la neoplasia intraepitelial de tipo escamosa y glandular es una de las lesiones premalignas más frecuentes. Con el advenimiento de los programas de detección oportuna se ha reducido la incidencia del cáncer cervicouterino, principalmente el de tipo escamoso; sin embargo, los casos de adenocarcinoma están en aumento. Son largos los periodos que transcurren entre las lesiones de bajo grado y el inicio de cáncer cervicouterino; por lo tanto, se considera que la infección ocasionada por el virus del papiloma humano de alto riesgo (ligada al comportamiento sexual) se relaciona con el progreso del padecimiento, además de requerir factores externos (administración de hormonas, multiparidad, tabaquismo) e internos que están determinados por la genética de cada paciente.² Con base en esta heterogeneidad, el uso de marcadores moleculares tumorales no sólo ha mejorado la precisión en el diagnóstico del cáncer cervicouterino, sino también ha surgido su posible utilidad para orientar el tratamiento de las pacientes.

La reciente secuenciación del genoma humano señala que tan solo 25,000 genes codifican productos útiles para la estructura y función orgánica del ser humano. Estos genes representan aproximadamente 1% de los 3,000 millones de pares de bases que conforman nuestro genoma.³ En la actualidad, el propósito de la llamada "Era postgenómica" no pretende construir únicamente un catálogo de los genes, sino traducir la información generada a partir de éstos para el beneficio de la humanidad. Para lograr esto, la genómica funcional o "transcriptómica" tiene la finalidad de asignarle a todos los genes una función; tal es el caso de los microarreglos de ADN, como una

de las herramientas esenciales para cumplir este propósito. Los microarreglos de ADN son un conjunto de secuencias (pueden corresponder a las transcripciones) que se ordenan y fijan en una superficie plana de vidrio, preparada químicamente, para realizar su estudio. Hay dos tipos de microarreglos de ADN: *a*) microarreglos de ADN complementario (ADNc), donde se amplifican las transcripciones de interés mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa y se depositan en los lugares definidos en un papel de nitrocelulosa o una laminilla de vidrio;⁴ y *b*) microarreglos de oligonucleótidos, en los que pequeñas secuencias de bases de un gen se sintetizan y fijan en un sitio particular de la laminilla.⁵ El ARNm de un tejido de interés se convierte en ADNc y se marca por métodos radioactivos o fluorescentes; la identificación de genes expresados de dos muestras se realiza con la formación de híbridos entre el ADNc marcado y la sonda (ADNc u oligonucleótidos no marcados y unidos a la superficie), y otros métodos de detección. Los microarreglos de ADNc y oligonucleótidos se han usado ampliamente en varios estudios; la diferencia radica en el número de genes por centímetro cuadrado: en un papel de nitrocelulosa puede haber cientos de genes y en una laminilla (portaobjetos convencional) secuencias de 10,000 hasta 25,000 genes para ADNc y oligonucleótidos, respectivamente. En realidad, se conocen microarreglos de oligonucleótidos de 400,000 secuencias (más de una por gen). El alto rendimiento de los microarreglos permite la cuantificación simultánea de la transcripción de miles de genes en dos muestras y su marcación se realiza con distintos fluorocromos.

Por ejemplo, si se marcan las transcripciones de células tumorales con fluorocromo de color rojo y las células normales con color verde, al momento de localizar y comparar los puntos del microarreglo se observarán puntos rojos que corresponden a genes expresados diferencialmente en el tumor, puntos verdes que corresponden al tejido sano y puntos amarillos que corresponden a los genes expresados en ambos tejidos. Esta comparación directa (en un solo experimento) se hace con microarreglos de ADNc y oligonucleótidos; no obstante, existen diversas plataformas que utilizan un solo color para comparar dos muestras por separado. La intensidad de los puntos

se transforma en cantidades numéricas que estiman los niveles de transcripción encontrados en cada muestra. Los datos se analizan por computadora y con algoritmos matemáticos para determinar los genes que definirán el “perfil de expresión génica” relacionado con el fenotipo de distintas muestras. Según las intensidades de expresión de los distintos genes, la muestra tumoral o la sana adquieren el “retrato molecular” o “firma de expresión” particular (figura 1).

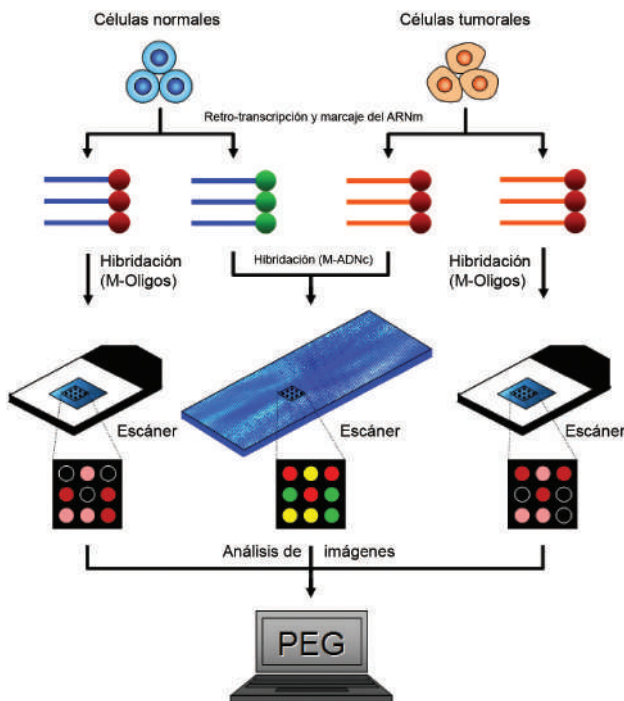


Figura 1. Procedimiento general para el uso y análisis de microarreglos de ADN. Los transcritos o ARN mensajeros (ARNm), expresados en las células, se marcan por fluorescencia con la enzima transcriptasa inversa y fluorocromos (por ejemplo: Cy3, de color verde y Cy5, de color rojo). Los ácidos nucleicos marcados se utilizan para realizar la hibridación con los microarreglos de ADNc (M-ADNc) o de oligonucleótidos (M-Oligos). En este caso, el formato de los M-ADNc colocan en co-hibridación dos muestras para determinar entre ambas los niveles relativos de ARNm (verde = abundancia de transcritos en células normales; rojo = abundancia de transcritos en células tumorales; amarillo = misma cantidad de transcritos en células normales y tumorales). Los M-Oligos están representados mediante el formato “unicolor”; de esta manera, es posible determinar los niveles absolutos de ARNm de dos muestras por separado (círculos blancos = ausencia de transcritos; rojo = abundancia de transcritos; rosa = presencia de transcritos). Después de obtener las imágenes, éstas se analizan con una computadora para determinar un perfil o patrón de expresión génica.

MICROARREGLOS Y CÁNCER

Los microarreglos son una de las herramientas más versátiles utilizadas en la “transcriptómica” y donde la oncogenómica ha encontrado muchas ventajas (figura 2). Gracias a la determinación de perfiles de expresión génica, mediante microarreglos de ADN, se han de-

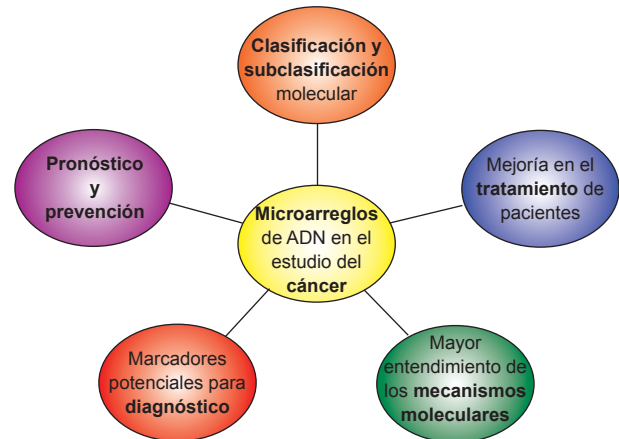


Figura 2. Ventajas de los microarreglos en el estudio del cáncer. Los microarreglos de ADN son una herramienta poderosa en la investigación de este padecimiento, ya que permiten obtener perfiles de expresión génica característicos para cada neoplasia. Dichas ventajas se reflejan en la investigación básica y clínica del cáncer.

terminado nuevas clasificaciones y subclasificaciones moleculares del cáncer, además de la predicción clínica y diagnóstico de varios tipos de neoplasias.⁶ También se han identificado nuevos marcadores potenciales para su terapia y el mejor entendimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad.

Varios estudios demuestran el potencial de la tecnología de los microarreglos. Uno de los primeros trabajos fue la clasificación molecular de las leucemias agudas mediante un microarreglo de oligonucleótidos (de la empresa Affymetrix) que expresó 6,817 genes. En dicho estudio se identificaron 50 genes que distinguieron la leucemia mieloide aguda de la linfoblástica aguda. Posteriormente, se analizaron 34 muestras, sin previo conocimiento de su tipo (análisis no supervisado), con los 50 genes y los clasificaron con gran precisión en su tipo respectivo.⁷ La clasificación de leucemias, mediante perfiles de expresión, implica dificultades en determinar el diagnóstico preciso (fundamental para proporcionar un tratamiento efectivo).

Otros estudios de microarreglos se realizan en el linfoma (*diffuse large-B-cell lymphoma*), ya que los pacientes exhiben pronósticos y respuestas variables a las terapias. Una investigación de 96 muestras distintas (microarreglo de más de 18,000 clonas de ADNc) estableció el patrón de expresión génica de poco más de 100 genes. Dicho patrón clasificó la enfermedad en dos subtipos relacionados con el estado de diferenciación de las células B: uno similar a las células B germinales y otro similar a las células B activadas *in vitro*.⁸ Los dos subtipos mostraron fuerte correlación con la enfermedad clínica y el mejor pronóstico correspondió a las células B germinales. El tratamiento de elección para estos pacientes es la quimioterapia combinada con antraciclinas; cuando no tienen buen pronóstico se recomienda el trasplante de médula ósea. Por lo tanto, los perfiles de expresión génica determinan el pronóstico y tratamiento para cada paciente. Posteriormente, se validaron 240 muestras y se identificaron 17 genes para determinar el pronóstico.⁹ Otro laboratorio estudió el pronóstico de la misma enfermedad con varios tratamientos e identificaron dos grupos de pacientes con diferentes expectativas de vida a cinco años.¹⁰ Los investigadores encontraron que 72 y 12% de los casos tuvieron buen y mal pronóstico, respectivamente, y sólo utilizaron un predictor de 13 genes a partir de un estudio de 6,817 genes (Genechip). Los hallazgos más importantes fueron tres marcadores tumorales encontrados entre los 17 y 13 genes predictores utilizados en el laboratorio Affymetrix.

El cáncer de mama fue el mejor ejemplo de los perfiles de expresión génica para el pronóstico de una enfermedad. En esta investigación, un microarreglo de 25,000 oligonucleótidos y 78 muestras de tumores primarios de mama (obtenidos de pacientes con nódulos linfáticos negativos), identificó el indicador de mal pronóstico con tan sólo 70 genes. Este indicador o "firma" correspondió a la elevada probabilidad de llegar a padecer metástasis a corto plazo. El estudio demostró que los tumores no se hacen "buenos o malos" conforme progresa la enfermedad (como se proponía con el modelo del desarrollo clonal), sino que una célula maligna está predestinada para provocar la metástasis desde muy temprano. Con esta firma génica se decidió qué pacientes eran aptas para recibir la terapia complementaria con tamoxifeno.¹¹ El estudio

validó 217 muestras nuevas que confirmaron la utilidad de 70 genes para decidir si una paciente requería terapia complementaria o no.¹² En la actualidad, el público puede disponer de estos servicios de laboratorio; sin embargo, no se han aprobados oficialmente y su precio es alto.

MICROARREGLOS Y CÁNCER CERVICOUTERINO

El origen génico del cáncer cervicouterino se relaciona con la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo (tipos 16 y 18). El genoma del virus se conforma de ocho oncogenes; dos de éstos codifican para oncoproteínas de expresión temprana (E6 y E7), que se unen e inhiben la activación de proteínas antioncogénicas TP53 y pRb, para desequilibrar la regulación entre proliferación y apoptosis, y estimular el progreso del cáncer. Estos desequilibrios se han estudiado desde el punto de vista transcripcional y mediante microarreglos, los cuales examinan muestras clínicas y líneas celulares del cáncer cervicouterino para el estudio de la carcinogénesis y de la terapia (figura 3).

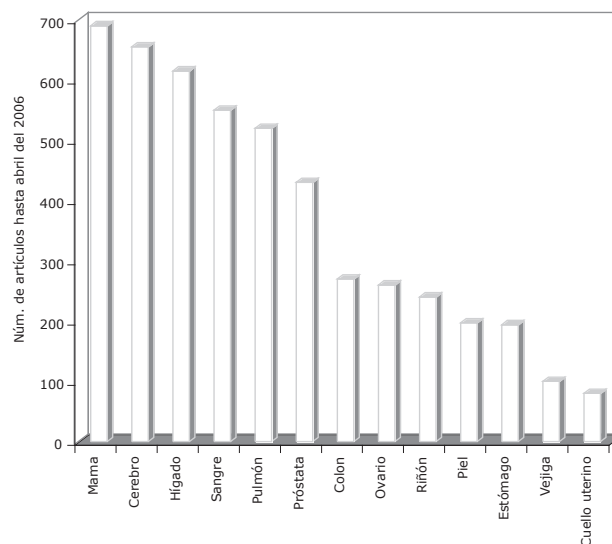


Figura 3. Los microarreglos en órganos y tejidos humanos. En la gráfica se indica el número estimado de artículos que reportan el uso de microarreglos en diversos tejidos y órganos (1999 hasta el 2006). La mayor parte de las investigaciones incluyen microarreglos de ADN para el estudio de las neoplasias.

Estudio de la carcinogénesis en líneas celulares

Uno de los eventos clave para padecer cáncer cervicouterino es la infección del virus del papiloma humano

de alto riesgo. Con la tecnología de los microarreglos se han evaluado los perfiles de expresión génica en líneas celulares y en cultivos primarios de queratinocitos humanos que contienen este tipo de virus.¹³⁻¹⁹ Estas investigaciones demuestran que el virus del papiloma de bajo riesgo, en comparación con el de alto riesgo, induce la sobreexpresión de mayor cantidad de genes del factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) y no suprimen los genes inducibles por interferones. De esta manera, los genes de la familia TGF β funcionan como supresores tumorales a tiempos tempranos del desarrollo neoplásico y los interferones contrarrestan las infecciones virales a través del sistema inmunitario. Tales hallazgos explican la forma de eliminación del virus del papiloma de bajo riesgo en estado episomal (genoma en forma circular cerrada).

Otro evento importante es la integración de genomas virales en el genoma celular. En la integración del ADN viral se pierde la expresión de la proteína E2, la cual detiene la expresión de E6 y E7. En las líneas celulares se ha determinado el efecto global de la integración del genoma viral de varios subtipos del papiloma de alto riesgo.²⁰⁻²² Estas investigaciones comprueban que la integración del genoma viral es un paso crítico, ya que además de observarse alta inestabilidad cromosómica, se activan genes inducibles por interferones y se estimula la selección de dichas células. También se determinó que el efecto de la expresión de la proteína E2, en ciertas líneas celulares del cáncer cervicouterino,²³ induce envejecimiento celular o salida a la fase G0 de su ciclo.²⁴ Ya se identificaron los efectos de varias líneas celulares del cáncer cervicouterino positivo (VPH+) cuando se anula la expresión del gen E6AP (importante en la degradación de la proteína TP53 por E6).²⁵

Estos estudios identificaron cambios significativos en la expresión de varios genes, como: ciclinas, cinasas, oncogenes y antioncogenes.

Estudio de la carcinogénesis en muestras de pacientes

A partir de los microarreglos se han diseñado estrategias para determinar los genes alterados en el cáncer cervicouterino. Estos regímenes se enfocan en el progreso de las lesiones y en estudios comparativos entre lesiones de origen escamoso, glandular (o am-

bas) con tejido sano, para establecer su clasificación y subclasificación molecular mediante los perfiles de expresión génica.

En las primeras clasificaciones del cáncer cervicouterino se usaron microarreglos de 588 genes, cuya determinación resultó en un perfil de 18 genes expresados diferencialmente en el cáncer cervical escamoso. Algunos de éstos se relacionan con procesos de apoptosis y adhesión celular, y otros funcionan como factores de transcripción.²⁶ En una investigación de 10,000 genes se identificaron 40 que clasificaron 34 muestras de pacientes sanos y con tumores. Dicho estudio subclasificó 16 pacientes en grado tumoral I-B y II-B. Cuatro genes de esta subclasificación son indispensables como posibles marcadores tumorales.²⁷ En otro estudio de 1,276 genes, 10 muestras tumorales de origen escamoso y 20 muestras de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC3), demostraron que algunos genes agruparon muestras de NIC3 y señalaron una nueva subdivisión de lesiones precancerosas indistinguibles histológicamente.²⁸

La selección y caracterización de muestras tumorales implica diferencias significativas en la expresión de genes para tejidos de origen escamoso y glandular, ya sea en condiciones sanas o patológicas. Estas diferencias se producen por la actividad transcripcional de los genes expresados en los subtipos histológicos del cáncer; por lo tanto, se han realizado estudios con microarreglos que comparan las muestras sanas contra las muestras tumorales de origen escamoso²⁹⁻³¹ o glandular.³¹⁻³³ Un estudio de más de 40 muestras de cáncer cervicouterino invasor (positivo al virus del papiloma humano) identificó elevada carga de ADN relacionada con altos niveles de transcripción de E6 y E7 (pronóstico desfavorable), inestabilidad genómica y sobreexpresión de más de 100 genes.³⁴ Se han obtenido listas de genes que pueden ser importantes para el estudio molecular de este padecimiento.³⁵⁻³⁷

Otros ejemplos del potencial de los microarreglos se han demostrado mediante la citología vaginal (Papapanicolaou). En el análisis comparativo de patrones de expresión génica, entre células epiteliales sanas y cancerosas (tomadas con un cepillo citológico), se identificaron algunos marcadores tumorales conocidos;³⁸ los estudios realizados con células exfoliadas comprobaron la posible determinación de perfiles de

expresión e identificación de marcadores tumorales para las lesiones de tipo NIC3.³⁹

MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER CERVICOUTERINO

La información transcriptómica del cáncer cervicouterino puede utilizarse con lenguaje universal en distintos estudios; sin embargo, varias investigaciones de microarreglos, en particular los relacionados con el cuello uterino, no cuentan con datos estandarizados. Algunos han comparado los niveles de expresión génica en el cáncer cervicouterino y se han encontrado genes en común. Los genes reportados se relacionan de manera directa o indirecta con el progreso del cáncer cervicouterino; se han determinado con epigenomas del virus del papiloma de alto riesgo, en la expresión de oncoproteínas (E6 y E7) y en las lesiones precancerosas y cancerosas de origen escamoso y glandular con muestras sanas.

Marcadores tumorales con altos niveles de expresión en el cáncer cervicouterino

Se han estudiado varios genes activados en este tipo de cáncer mediante microarreglos. El inhibidor de cinasas dependiente de ciclinas p16INK4a (CDKN2A) participa en el ciclo celular. Éste se definió como marcador tumoral en el desarrollo del cáncer cervicouterino y se encuentra sobreexpresado en las oncoproteínas E6 y E7 de líneas celulares *in vitro*,^{15,17} en muestras de pacientes *in vivo*³⁴ y cuando se comparan muestras tumorales con muestras sanas.^{30,34,35,38} Hace poco se comprobó que la proteína p16INK4a es más útil que

la determinación del virus del papiloma de alto riesgo en el diagnóstico citológico.⁴⁰

El gen “survivina” (BIRC5) interviene en la embriogénesis y en el cáncer (principalmente inhibe la apoptosis), pero su expresión no es detectable en tejidos adultos y sanos; dicho gen se sobreexpresa en los estudios de microarreglos (cuadro 1) y se propuso como marcador tumoral de proliferación cancerígena, con el cual se esperan prometedoras estrategias terapéuticas. Recientemente se señaló al gen MCM2, relacionado en la replicación del ADN, como marcador de diagnóstico y terapia en el cáncer cervicouterino. Hay otros genes con altos niveles de expresión en este tipo de cáncer (cuadro 1) que han permitido el desarrollo de estrategias de terapia dirigida, por ejemplo, contra la topoisomerasa 2α (TOP2A), ciclina B1 (CCNB1) y cinasa 1 tipo “polo” (PLK1).

Marcadores tumorales con bajos niveles de expresión en el cáncer cervicouterino

Uno de los genes de supresión tumoral es p21^{WAF1/CIP1} (CDKN1A), el cual interviene en la regulación negativa del ciclo celular mediante la inhibición de cinasas dependientes de ciclinas, en el envejecimiento y en la apoptosis dependiente e independiente de TP53. Cuando se degrada la fosfoproteína nuclear TP53 por la E6, o se inactiva por la PLK1, se reduce la transcripción de CDKN1A (cuadro 2). La baja expresión de p21 tiene pronóstico desfavorable en el adenocarcinoma cervical. Otro gen de interés es el SERPINB2, cuyo producto es un inhibidor de proteasas de tipo serina como activador del plasminógeno. La supresión de SERPINB2 se determina con microarreglos (cuadro 2)

Cuadro 1. Genes sobreexpresados en diversos estudios de microarreglos de ADN, relacionados con el cáncer cervicouterino

Gen	Símbolo	Proceso biológico	Referencias
Topoisomerasa 2α	TOP2A	Replicación del ADN	14, 15, 17, 23, 28, 31, 34, 35
Ciclina A2	CCNA2	Ciclo celular	14, 15, 17, 23, 28, 34, 35
Ciclina B1	CCNB1	Ciclo celular	14, 15, 17, 34, 35, 37
Inhibidor 2A de la cinasa dependiente de ciclina (p16)	CDKN2A	Ciclo celular	15, 17, 30, 34, 35, 38
Cinasa 1 tipo “polo” (<i>Drosophila</i>)	PLK1	Ciclo celular	14, 15, 22, 24, 34, 35
Survivina	BIRC5	Apoptosis	14, 15, 17, 34, 35
Mitotina	MCM2	Replicación del ADN	17, 24, 30, 34, 35
Cinasa 2 relacionada con NIMA (gen “a” nunca en mitosis)	NEK2	Ciclo celular	15, 17, 23, 34, 35
Antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal Ki-67	MKI67	Ciclo celular	17, 23, 53, 36
Factor de crecimiento vascular-endotelial	VEGF	Angiogénesis	10, 11, 23, 30

Cuadro 2. Genes con niveles de expresión suprimidos en varios estudios de microarreglos de ADN, relacionados con cáncer cervicouterino

Gen	Símbolo	Proceso biológico	Referencias
Inhibidor 1A de la cinasa dependiente de ciclina	CDKN1A	Ciclo celular	6-9,16-18
Fibronectina 1	FN1	Adhesión celular	7, 8, 11, 18, 28, 31
"Adorno 22 que contiene tripartitos"	TRIM22	Respuesta inmunitaria	6, 8, 9, 15, 18, 28
Antagonista al receptor de la interleucina 1	IL1RN	Respuesta inmunitaria	6, 9, 14, 23, 28
Proteína pequeña 1A "rica en prolina"	SPRR1A	Desarrollo epidermal	6, 9, 13, 23, 28
Tenascina C (hexabraquión)	TNC	Adhesión celular	9, 10, 15, 18, 28
Lipocalina 2	LCN2	Transporte celular	6, 8, 9, 28
Proteína de unión 6 al factor de crecimiento tipo insulínico	IGFBP6	Señalización celular	10, 23, 31
Queratina 4	KRT4	Diferenciación epitelial	9, 14, 23
Inhibidor de la peptidasa tipo "serpin" B2 (ovoalbúmina)	SERPINB2	Apoptosis	6, 14, 28

Cuadro 3. Genes con posible utilidad clínica para la diferenciación molecular entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma, reportados mediante microarreglos de ADN

Gen	Símbolo	Proceso biológico	Referencia
Sobreexpresados en carcinoma escamoso respecto al adenocarcinoma			
Proteína de unión 2 al ácido retinoico	CRABP2	Desarrollo epidermal	26
Gen 1 regulado río abajo por N-myc	NDRG1	Diferenciación celular	26
Caderina 13 (H-caderina)	CDH13	Adhesión celular	25
Hormona similar a la paratiroidea	PTH1H	Desarrollo epidermal	25
Proteína pequeña 1B "rica en prolina" (cornifina)	SPRR1B	Desarrollo epidermal	26
Sobreexpresados en adenocarcinoma respecto al carcinoma escamoso			
Molécula de adhesión celular 1 relacionada con el antígeno carcinoembrionario	CEACAM1	Angiogénesis	25
Molécula de adhesión celular 5-7 relacionada con el antígeno carcinoembrionario	CEACAM5-7	Señalización celular	26
Receptor 1 a folatos	FOLR1	Transporte de folatos	25
Mesotelina	MSLN	Adhesión celular	26
Transductor de señales 1 relacionadas con tumores y calcio	TACSTD1	Señalización celular	26

y se ha demostrado que su expresión en HeLa estabiliza los niveles de expresión de la proteína Rb y suprime las oncoproteínas E6 y E7 del tipo 18 del papiloma humano. Por lo tanto, los niveles bajos de SERPINB2 favorecen la evolución del cáncer cervicouterino y pueden utilizarse como marcadores moleculares. Otro gen suprimido es IL1RN o receptor antagonista de la interleucina 1 (cuadro 2). Este gen participa en la respuesta inmunitaria y su polimorfismo es factor determinante para la evolución del cáncer.

Los genes que no se han reportado en este tipo de cáncer es el gen TRIM22 (*"tripartite motif-containing 22"*), el cual pertenece a una familia de proteínas antivirales, donde el miembro 22 inhibe la replicación del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH1). Esto sugiere que TRIM22 es relevante en la respuesta inmunitaria contra el virus del papiloma de alto riesgo (dichos virus pueden ser responsables de su

inhibición); el gen SPRR1A es importante en el complejo de diferenciación epidermal (CDE, localizado en la banda 21 del brazo largo del cromosoma 1) y puede utilizarse como marcador tumoral. Otro gen suprimido es IGFBP6, encargado de inactivar el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF2). Se ha demostrado que la activación de IGFBP6 reduce las características de tipo metastásico en las células tumorales de diversas causas.

Marcadores tumorales en el carcinoma escamoso y en el adenocarcinoma

Los genes útiles para diferenciar los subtipos histológicos del carcinoma escamoso y adenocarcinoma son CEACAM5 y TACSTD1 (cuadro 3). Éstos codifican proteínas transmembranales que transmiten señales para el desarrollo, motilidad y crecimiento celular. Se encuentran fuertemente sobreexpresados en el

adenocarcinoma. Una investigación determinó que los altos niveles de sus proteínas sirvieron como factor de pronóstico desfavorable en las pacientes con este padecimiento.³³ Otros genes encontrados son: 1) CRA-BP2 (pertenece al CDE y codifica para la proteína 2 de unión al ácido retinoico celular) que se sobreexpresa en el carcinoma escamoso;^{26,33} 2) NDRG1 regulado por el factor de transcripción N-myc (molécula implicada en el crecimiento y diferenciación celular), sobreexpresado en el carcinoma escamoso;³³ 3) miembros de la familia “*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule*”, como CEACAM 1, 5, 6 y 7, se sobreexpresan en el adenocarcinoma;^{32,33} 4) el gen mesotelina (MSLN) codifica para una glucoproteína membranal relacionada con la adhesión celular; su expresión es baja en el tejido sano, pero alta en algunos tumores de origen glandular y en HeLa. En la actualidad, MSLN es blanco terapéutico en varias neoplasias. Está sobreexpresado en el adenocarcinoma³³ y en las muestras de carcinoma escamoso-adenocarcinoma relacionado con el virus 18 del papiloma humano;³⁴ y 5) los altos niveles de expresión de “FOLR1” (receptor a folatos) se relacionan con un fenotipo de adenocarcinoma³² y con la tumorigenicidad en la derivación de sus líneas celulares.⁴¹ Hacen falta estudios que demuestren la relevancia de este receptor, ya que FOLR1 y su ligando (ácido fólico) se puede unir fácilmente con fármacos y dirigirlos a las células que expresan altos niveles del receptor (células tumorales de varios tipos de cáncer).

CONCLUSIONES

La transcriptómica ha revelado algunos genes potencialmente importantes en la clínica del cáncer cervicouterino. Se requiere identificar marcadores génicos tumorales específicos de cada subtipo histológico para establecer los perfiles de expresión génica. Esto no sólo permitirá la subclasificación molecular del cáncer, sino el conocimiento de los tratamientos, según el “retrato molecular”, para mejorar la calidad de vida de la paciente. Gracias a la genómica y al desarrollo tecnológico, se diseñarán mejores fármacos que optimicen el cuidado médico de cada paciente, sin olvidar que el cáncer tiene una base genética muy compleja y que su entendimiento residirá en la formulación de

teorías predictivas a través de la bioinformática. Por esto, es importante reconocer a la biología *in silico* (creación de programas de cómputo), cuya meta es la integración de componentes relacionados con determinados fenotipos y modelar redes transcripcionales que identifiquen nuevas vías metabólicas y moleculares para el combate del cáncer. Esta nueva área se ha bautizado con el nombre de: “*Biología de sistemas*”.

En la actualidad hay alternativas para mejorar los programas de diagnóstico oportuno del cáncer cervicouterino; también se encuentran vacunas profilácticas muy efectivas para prevenir infecciones ocasionadas por el virus del papiloma humano; sin embargo, hasta que los programas de vigilancia y la aplicación de vacunas se optimicen, los índices de mortalidad generados por este padecimiento seguirán elevados. La tecnología genómica, particularmente la transcriptómica, es una de las mejores vías para entender y combatir la enfermedad que quita la vida cada dos horas a una mujer mexicana en edad productiva.

Agradecimientos

A Rodolfo Ocádiz, Luis Acevedo y John Quackenbush por su apoyo, sugerencias e ideas.

REFERENCIAS

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
2. Garcia-Carranca A, Gariglio PV. Molecular aspects of human papillomaviruses and their relation to uterine cervix cancer. *Rev Invest Clin* 1993;45:85-92.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-45.
4. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995;270:467-70.
5. Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, Follett MT, et al. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol* 1996;14:1675-80.
6. Wadlow R, Ramaswamy S. DNA microarrays in clinical cancer research. *Curr Mol Med* 2005;5:111-20.
7. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286:531-7.
8. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, et al. Distinct types of diffuse B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
9. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*

- 2002;346:1937-47.
10. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002;8:68-74.
 11. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
 12. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
 13. Chang YE, Laiminis LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. *J Virol* 2000;74:4174-82.
 14. Nees M, Geoghegan JM, Munson P, Prabhu V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins inhibit differentiation-dependent expression of transforming growth factor-beta2 in cervical keratinocytes. *Cancer Res* 2000;60:4289-98.
 15. Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. *J Virol* 2001;75:4283-96.
 16. Duffy CL, Phillips SL, Klingelutz AJ. Microarray analysis identifies differentiation-associated genes regulated by human papillomavirus type 16 E6. *Virology* 2003;314:196-205.
 17. Garner-Hamrick PA, Fostel JM, Chien WM, Banerjee NS, et al. Global effects of human papillomavirus type 18 E6/E7 in an organotypic keratinocyte culture system. *J Virol* 2004;78:9041-50.
 18. Toussaint-Smith E, Donner DB, Roman A. Expression of human papillomavirus type E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene* 2004;23:2988-95.
 19. Thomas JT, Oh ST, Terhune SS, Laimins LA. Cellular changes induced by low-risk human papillomavirus type 11 in keratinocytes that stably maintain viral episomes. *J Virol* 2001;75:7564-71.
 20. Alazawi W, Pett M, Arch B, Scott L, et al. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res* 2002;62:6959-65.
 21. Ruutu M, Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Transcriptional profiling of a human papillomavirus 33-positive squamous epithelial cell line which acquired a selective growth advantage after viral integration. *Int J Cancer* 2002;100:318-26.
 22. Pett MR, Herdman MT, Palmer RD, Yeo GS, et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3822-7.
 23. Thierry F, Benotmane MA, Demeret C, Mori M, et al. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis. *Cancer Res* 2004;64:895-903.
 24. Wells SI, Aronow BJ, Wise TM, Williams SS, et al. Transcriptome signature of irreversible senescence in human papillomavirus-positive cervical cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7093-8.
 25. Kelley ML, Keiger KE, Lee CJ, Huibregtse JM. The global transcriptional effects of the human papillomavirus E6 protein in cervical carcinoma cell lines are mediated by the E6AP ubiquitin ligase. *J Virol* 2005;79:3737-47.
 26. Shim C, Zhang W, Rhee CH, Lee JH. Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. *Clin Cancer Res* 1998;4:3045-50.
 27. Wong YF, Selvanayagam ZE, Wei N, Porter J, et al. Expression genomics of cervical cancer: molecular classification and prediction of radiotherapy response by DNA microarray. *Clin Cancer Res* 2003;9:5486-92.
 28. Sopov I, Sorensen T, Magbagbeolu M, Jansen L, et al. Detection of cancer-related gene expression profiles in severe cervical neoplasia. *Int J Cancer* 2004;112:33-43.
 29. Cheng Q, Lau WM, Tay SK, Chew SH, et al. Identification and characterization of genes involved in the carcinogenesis of human squamous cell cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002;98:419-26.
 30. Wong YF, Cheung TH, Tsao GS, Lo KW, et al. Genome-wide gene expression profiling of cervical cancer in Hong Kong women by oligonucleotide microarray. *Int J Cancer* 2006;118:2461-9.
 31. Chen Y, Miller C, Mosher R, Zhao X, et al. Identification of cervical cancer markers by cDNA and tissue microarrays. *Cancer Res* 2003;63:1927-35.
 32. Fujimoto T, Nishikawa A, Iwasaki M, Akutagawa N, et al. Gene expression profiling in two morphologically different uterine cervical carcinoma cell lines derived from a single donor using a human cancer cDNA array. *Gynecol Oncol* 2004;93:446-53.
 33. Chao A, Wang TH, Lee YS, Hsueh S, et al. Molecular characterization of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix using microarray analysis of gene expression. *Int J Cancer* 2006;119:91-98.
 34. Rosty C, Scheffer M, Tsafir D, Stransky S, et al. Identification of a proliferation gene cluster associated with HPV E6/E7 expression level and viral DNA load in invasive cervical carcinoma. *Oncogene* 2005;24:7094-104.
 35. Santin AD, Zhan F, Bignotti E, Siegel ER, et al. Gene expression profiles of primary HPV16- and HPV18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. *Virology* 2005;331:269-91.
 36. Ahn WS, Bae SM, Lee JM, Namkoong SE, et al. Searching for pathogenic gene functions to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:41-48.
 37. Vazquez-Ortiz G, Ciudad CJ, Pina P, Vazquez K, et al. Gene identification by cDNA arrays in HPV-positive cervical cancer. *Arch Med Res* 2005;36:448-58.
 38. Hudelist G, Czerwenka K, Singer C, Pischinger K, et al. cDNA array analysis of cytobrush-collected normal and malignant cervical epithelial cells: a feasibility study. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158:35-42.
 39. Steinau M, Lee DR, Rajeevan MS, Vernon SD, et al. Gene expression profile of cervical tissue compared to exfoliated cells: impact on biomarker discovery. *BMC Genomics* 2005;6:64.
 40. Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HG, et al. Is p16(INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol* 2005;97:35-40.
 41. Mikheev AM, Mikheeva SA, Liu B, Cohen P, Zarbl H. A functional genomics approach for the identification of putative tumor suppressor genes: Dickkopf-1 as suppressor of HeLa cell transformation. *Carcinogenesis* 2004;25:47-59.

Rotura del cordón umbilical y vasa previa: comunicación de un caso

Criseida Soto García,* Fernando Germes Piña**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La vasa previa es una afección rara y con frecuencia mortal, en la cual los vasos sanguíneos fetales procedentes de la placenta o del cordón umbilical cruzan la entrada del canal del parto. Los vasos anómalos son resultado de una inserción velamentosa del cordón o de una alteración placentaria. Ocurre en 1:3,000 nacimientos y produce altas cifras de mortalidad perinatal. Se comunica el caso de una primigesta de 16 años, sin control prenatal, quien ingresó con el diagnóstico de embarazo de 34.6 semanas y fase activa de trabajo de parto. La paciente evolucionó de manera favorable, sin problemas en el curso del trabajo de parto ni alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal. Se obtuvo un producto masculino, sin vitalidad, con calificación Apgar 0-0 y peso de 2,800 g. Como hallazgo, destacó la placenta completa, con inserción velamentosa del cordón umbilical y rotura del mismo a 3 cm de su implantación en el abdomen del producto, no en el sitio donde los vasos estaban desprotegidos. Se requiere un adecuado control prenatal y un diagnóstico y manejo oportunos para evitar la mortalidad por esta rara afección clínica.

Palabras clave: rotura del cordón umbilical, vasa previa, placenta, cordón umbilical.

ABSTRACT

Vasa previa is a rare condition, frequently lethal, in which fetal blood vessels coming from the placenta or the umbilical cord cross the entrance of the childbirth channel before presentation. The abnormal blood vessels are result of a velamentous cord insertion or a placental alteration. It happens in 1:3,000 births, with a high perinatal mortality. A 16 years-old primigest patient, at 34.6 week of gestation, was admitted to the labor, which has a good evolution, without any complication. A male new born was obtained without hearth rate or vitality, Apgar scale 0-0, weight 2,800 grams, who presented an umbilical cord rupture 3 centimeters from its abdominal insertion, no where the fetal blood vessels are unprotected. It is necessary an adequate prenatal care, diagnosis and accurate management, to avoid the mortality by this rare clinical entity.

Key words: umbilical cord rupture, vasa previa, placenta, umbilical cord.

RÉSUMÉ

Le vasa praevia est une condition rare et souvent mortelle, dans laquelle les vaisseaux sanguins fœtaux procédant du placenta ou du cordon ombilical croissent l'entrée du canal d'accouchement. Les vaisseaux anomaux sont le résultat d'une insertion vélamenteuse du cordon ou d'une altération placentaire. Il se passe dans 1 : 3,000 naissances et produit de hauts chiffres de mortalité périnatale. On communique le cas d'une primigeste de 16 ans, sans contrôle périnatal, qui est entrée avec le diagnostic de grossesse de 34.6 semaines et phase active de travail. La patiente a évolué de manière favorable, sans problèmes le long du travail et sans altérations dans la fréquence cardiaque fœtale. On a obtenu un produit masculin, sans vitalité, avec score d'Apgar 0-0 et poids de 2,800 g. Comme découverte, on souligne le placenta entier, avec insertion vélamenteuse du cordon ombilical et sa rupture à 3 cm de son implantation dans l'abdomen du produit, pas dans le site où les vaisseaux étaient déprotégés. On requiert d'un contrôle prénatal adéquat, et un diagnostic et traitement opportuns afin d'éviter la mortalité par cette rare condition clinique.

Mots-clés : rupture du cordon ombilical, vasa praevia, placenta, cordon ombilical.

RESUMO

A vasa prévia é uma condição rara e com frequência mortal, na qual os vasos sanguíneos fetais procedentes da placenta ou do cordão umbilical cruzam a entrada do canal do parto. Os vasos anómalos são resultado de uma inserção velamentosa do cordão ou de uma alteração placentária. Acontece em 1:3,000 nascimentos e produz altas cifras de mortalidade perinatal. Comunica-se o caso de uma primigrávida de 16 anos sem controle pré-natal, quem ingressou com diagnóstico de gravidez de 34,6 semanas e fase ativa de trabalho de parto. A paciente evoluiu de maneira favorável, sem problemas no percurso do trabalho de parto, nem alterações na frequência cardíaca fetal. Obteve-se um neonato masculino, sem vitalidade, com calificação Apgar 0-0 e peso de 2,800 g. Como parte importante, destacou a placenta inteira, com inserção velamentosa do cordão umbilical e rotura do mesmo a 3 cm da sua implantação no abdome do produto, não no lugar onde estavam desprotegidos os vasos. Precisa-se de um adequado controle pré-natal, e de um diagnóstico e manejo oportunos para evitar a mortalidade por causa desta rara condição clínica.

Palavras chave: rotura do cordão umbilical, vasa prévia, placenta, cordão umbilical.

La vasa previa es un padecimiento muy raro, en el cual los vasos sanguíneos de la placenta o del cordón umbilical cruzan la entrada del canal de parto por debajo de la presentación. Ocurre en 1:3,000 nacimientos y tiene una elevada tasa de mortalidad (95% aproximadamente), casi siempre por hipoxia o hemorragia debido a la rotura de uno de estos vasos al momento de la amniorraxis, durante el trabajo de parto o en el mismo nacimiento.^{1,2} Esta afección se relaciona a menudo con una placenta de inserción baja, una variación anatómica de ésta (bilobulada o succenturiada) o un embarazo producto de una fecundación *in vitro* o múltiple.³ Los vasos umbilicales, que normalmente discurren desde la mitad de la placenta hacia el feto, lo hacen a lo largo de las membranas desprotegidas por la gelatina de Wharton, antes de que se unan en el cordón umbilical.⁴ La rotura de los vasos previos que conducen a las membranas es una complicación rara que se observa en la inserción velamentosa del cordón. La patogenia de esta inserción se desconoce, pero puede deberse a un desplazamiento de la placenta inicial de su sitio original en el corión después de haberse formado el tallo corporal. Es posible que la vasa previa se descubra hasta que se rompan los vasos umbilicales. Si se detecta antes del trabajo de parto, el producto tiene una mayor oportunidad de sobrevivir.⁴ Esta anomalía puede observarse a partir de las 16 semanas de gestación con el uso de una ecosonografía transvaginal en combinación con Doppler color.⁵⁻⁹ Debido a la relación anatómica tan cercana de estos vasos con el segmento uterino inferior, su rotura puede ocurrir en cualquier momento, más a menudo durante la amniotomía.¹⁰ Cuando se diagnostica vasa previa,

una cesárea oportuna, antes del inicio del trabajo de parto, puede salvar la vida del producto.³

Desde el primer reporte conocido en la literatura, el cual data de 1831, se han registrado poco más de 250 casos en la literatura mundial; sin embargo, no se ha observado ninguno en el que exista inserción velamentosa del cordón umbilical con vasa previa y en el cual la rotura del cordón umbilical no ocurra en el sitio de inserción ni en el lugar donde los vasos se encuentran desprotegidos. Por esta razón, se considera justificable el esfuerzo realizado por describir y actualizar los aspectos diagnósticos y las conductas a seguir en esta afección potencialmente dañina.¹⁰

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de una paciente de 16 años de edad, primigesta, sin control prenatal, con un embarazo de 34.6 semanas, que ingresó a sala de tococirugía del Hospital General de Chihuahua con trabajo de parto. Entre sus antecedentes heredofamiliares y ginecoobstétricos mencionó que su madre era diabética, que su menarquia había ocurrido a los 11 años, con un ritmo de 24 y una duración de cuatro días; inició su vida sexual a los 14 años, sin control prenatal ni método anticonceptivo y nunca había acudido a detección oportuna de cáncer. La fecha de su última menstruación fue el 12 de diciembre del 2005.

El día 16 de agosto del 2006 a las 03:00 horas acudió al Hospital General Salvador Zubirán Anchondo porque experimentaba contracciones uterinas de moderada intensidad. A la exploración física se observó una paciente bien hidratada, con palidez de tegumentos y hemodinámicamente estable, con buenas condiciones generales de salud aparentes, tórax dentro de lo normal, abdomen globoso, útero gestante, fondo uterino de 31 cm, actividad uterina de tres contracciones de 30 segundos en 10 minutos, producto único vivo longitudinal, cefálico, dorso a la derecha, frecuencia cardíaca fetal de 140 latidos por minuto. Los genitales externos tenían un aspecto normal. Al tacto vaginal, el cérvix tenía una dilatación de 4 cm, 90% de borramiento y el amnios estaba íntegro. Los miembros inferiores no mostraban edemas.

* Residente de cuarto año.

** Médico ginecoobstetra.
Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Salvador Zubirán Anchondo, Chihuahua, Chihuahua.

Correspondencia: Dra. Criseida Soto García. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Salvador Zubirán Anchondo, Chihuahua, Chihuahua.

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Soto GC, Germes P. Rotura del cordón umbilical y vasa previa: comunicación de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:214-8.

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

Ingresa con los diagnósticos de embarazo de 34.6 semanas, fase activa de trabajo de parto, pretérmino, primigesta adolescente.

Se decidió conducir el trabajo de parto por vía vaginal. Durante su estancia en tococirugía, la paciente evolucionó de manera favorable. Se le realizó amniorraxis a las 14:25 h, con 8 cm de dilatación; se obtuvo un líquido con tinte meconial. En todo el procedimiento se monitorizó la frecuencia cardíaca fetal sin que hubiera alteraciones. A las 15:50 horas, la paciente, con dilatación completa de 10 cm y borramiento de 100%, pasó a la sala de expulsión, y en posición de litotomía, asepsia y antisepsia de la región perineal, se hizo una episiotomía media lateral. Cinco minutos más tarde se obtuvo un producto masculino; a la exploración se notó pálido, sangrante, sin vitalidad; se percibió, además, la rotura del cordón umbilical aproximadamente a 3 cm de su inserción en el abdomen. El médico pediatra inició, de manera inmediata, maniobras de resucitación neonatal, ante las cuales no respondió. Se le dio una calificación Apgar de 0-0.

Se obtuvo una placenta completa con inserción velamentosa del cordón umbilical. A través de las membranas se pudieron apreciar los vasos (figuras 1 a la 3). El cordón midió 50 cm de largo y tenía signos de rotura, al igual que los vasos, que no estaban donde se encuentran descubiertos en el amnios ni en el sitio de inserción tanto placentaria como fetal (figura 4). El cordón umbilical tenía escasa gelatina de Warthon.

La paciente evolucionó de manera satisfactoria y egresó del servicio al día siguiente. Los familiares no aceptaron que se hiciera autopsia del producto.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la vasa previa ocurre en uno de cada 3,000 embarazos; sin embargo, la incidencia puede ser mayor, ya que se diagnostica casi siempre retrospectivamente, pasa inadvertida o se confunde con otros padecimientos. Para diagnosticarla de manera prenatal, se ha usado la ecografía transvaginal y Doppler. Un adecuado control antes del nacimiento, que incluya un estudio detallado de la placenta y del cordón umbilical (inserción y variaciones anatómicas), además de una buena anamnesis (antecedente de legrado uterino, cesárea anterior o infertilidad) en las pacientes que ten-

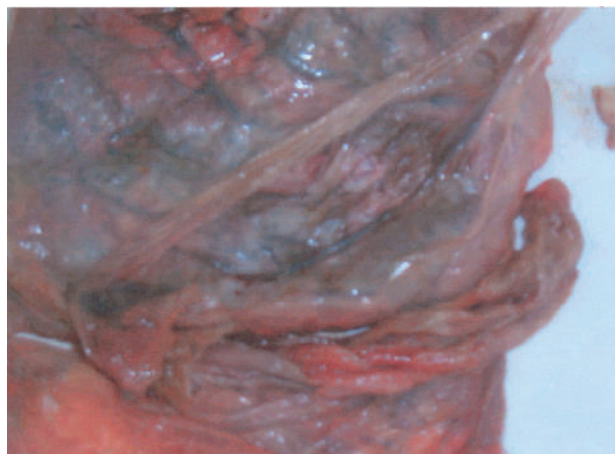


Figura 1.



Figura 2.

gan embarazo múltiple, fecundación *in vitro*, placenta de inserción baja o variaciones placentarias anatómicas detectadas con ecografía (placenta bilobulada o succenturiada) permitirían un diagnóstico oportuno de vasa previa y la valoración del riesgo implícito en esta afección potencialmente dañina.

Al momento de la exploración clínica puede haber sangrado transvaginal leve a abundante, con escaso o ningún dolor, sin muestras de almohadillado placentario al tacto vaginal y ausencia de hipertonía uterina. El foco cardíaco fetal puede ser normal o taquicárdico. Una vez que ocurre el sangrado transvaginal, las posibilidades de supervivencia del producto son mínimas, por lo que es imperativo tomar decisiones de urgencia,

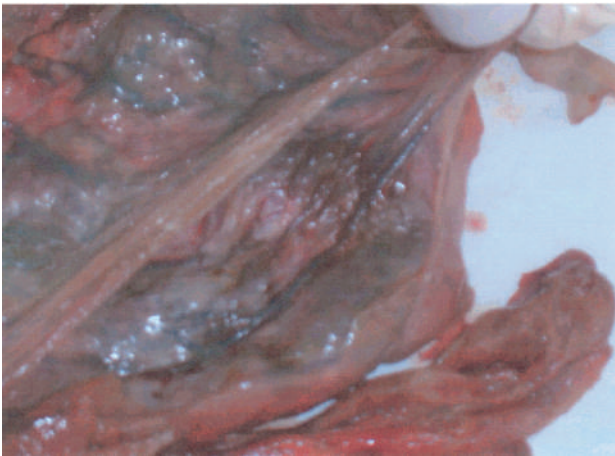


Figura 3.



Figura 4.

es decir, la interrupción del embarazo por vía abdominal. La cesárea es la conducta de elección cuando se detecta este padecimiento por ecografía, y previa demostración de la madurez pulmonar fetal.¹⁰

De seguirse estas recomendaciones, el pronóstico neonatal deja de ser sombrío, pues la mortalidad puede pasar de casi 100%, a 100% de neonatos sin complicaciones.⁵

En el caso descrito, la paciente procedía de un nivel socioeconómico bajo y no había acudido a control prenatal. No mostraba signos que hicieran sospechar la existencia de vasa previa, razón por la cual no fue posible hacer un diagnóstico, aunado a que no sufrió sangrado transvaginal ni hubo alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto.

Éste es un caso poco común de vasa previa, ya que los vasos umbilicales no se rompieron donde discurren sin protección ni en el sitio de inserción del abdomen fetal, lo que es frecuente. La rotura sucedió en los últimos minutos de la expulsión del producto, que había estado bajo monitorización continua sin mostrar alteraciones en el ritmo cardíaco. Desafortunadamente, el resultado final fue un producto masculino sin vida, con el diagnóstico de óbito intraparto y hemorragia fetal *in utero*.

Con base en lo anterior, se concluye que la vasa previa es un padecimiento que debe tenerse en cuenta en todo momento, aun cuando no existan datos que hagan sospechar su existencia. También hay que considerar que la rotura del cordón umbilical puede ocurrir en cualquier sitio y no en los más comunes, como son aquel donde los vasos pasan desprotegidos a través de las membranas y en el sitio de inserción del abdomen fetal. La conducta a seguir es la interrupción del embarazo por vía abdominal, una vez que esta anomalía se ha diagnosticado por ecografía y previa demostración de la madurez pulmonar fetal, o antes, cuando ocurre sangrado transvaginal.

Se sugiere hacer una evaluación y una descripción detalladas de la placenta después del alumbramiento y asentarlas en la nota de parto, lo cual permitirá una mayor precisión diagnóstica y, por ende, la disminución del subregistro de esta afección.

REFERENCIAS

1. Oyelese Y. Vasa previa. [Documento en línea.] Disponible en Internet: http://www.fetalmedicine.ac.uk/lib/fetus/htdocs_us/vasa.htm (consulta: octubre 26, 2002).
2. Schellpfeffer MA. Improved neonatal outcome of vasa previa with aggressive intrapartum management. A report of two cases. *J Reprod Med* 1995;40(4):327-32.
3. Oyelese KO, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(2):138-45.
4. Fung TY, Lau TK. Poor perinatal outcome associated with vasa previa: is it preventable? A report of three cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):430-3.
5. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):572-6.
6. Hata K, Hata T, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Manabe A, Kitao M. An accurate antenatal diagnosis of vasa previa with transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):265-7.
7. Chen KH, Konchak P. Use of transvaginal color Doppler

- ultrasound to diagnose vasa previa. J Am Osteopath Assoc 1998;98(2):116-7.
8. Baschat AA, Gembruch U. Ante and intrapartum diagnosis of vasa previa in singleton pregnancies by colour coded Doppler sonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79(1):19-25.
9. Odunsi K, Bullough CH, Henzel J, Polanska A. Evaluation of chemical tests for fetal bleeding from vasa previa. Int J Gynaecol Obstet 1996;55(3):207-12.
10. Galicia P, Quintero Y, Díaz T. Rotura de vasa previa: a propósito de un caso. Rev Obstet Ginecol Venez 2005;65(1):19-22.

Manual de maniobras y procedimientos en obstetricia

400 pág. 244 ilust. 13.75 × 21 cm. Espiral. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-52099

**AUTOR: FÉLIX BÁEZ, C. A. Ginecoobstetra, egresado del Hospital de Ginecología y Obstetricia
núm 4 Dr. Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social.**

La obstetricia es quizá una de las disciplinas que requiere un programa cuidadoso de realización de maniobras que permitan, al especialista y a los que intervienen en el proceso de parto, lograr con éxito su labor cotidiana. Es así que orientar a todo el personal que de alguna u otra forma está en relación con el embarazo, parto, puerperio y procedimientos necesarios durante éstos se ha vuelto esencial para mantener el cuidado que requieren estos tipos de procedimientos. En la actualidad no existe un libro específico que aborde la realización de maniobras en obstetricia de una forma amplia, pero a la vez entendible y aplicable en nuestro tiempo. Por ello, el Dr. Félix Báez propone esta edición en la cual se describen maniobras y métodos que se han usado desde decenios e inclusive siglos atrás, como el uso del fórceps y maniobras para distocia de hombros, algunas en desuso, otras aún vigentes, además de procedimientos de actualidad, como el uso de la laparoscopia y la fetoscopia. En dicha revisión participaron especialistas y subespecialistas con reconocimiento en su rama; además de una contribución activa de los médicos residentes en ginecología y obstetricia, ya que son una parte muy importante en la atención de la paciente, por lo que su intervención en el desarrollo de esta obra es esencial.

Una obra de gran valor práctico-clínico de la obstetricia que debe estar en su biblioteca.

Embarazo ectópico cornual. Comunicación de un caso y revisión retrospectiva de cinco años

Leonardo Ramírez Arreola,* Leyza Angélica Nieto Galicia,** Alfredo Escobar Valencia,*** Miguel Ángel Cerón Saldaña****

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Se comunica el caso de un embarazo ectópico cornual y la revisión retrospectiva a cinco años de las gestaciones ectópicas en el Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Matamoros, Tamaulipas. Se revisó la lista de reportes histopatológicos con embarazo ectópico desde enero del 2001 hasta mayo del 2006 y se encontraron 66 reportes, de los cuales sólo 31 expedientes estuvieron completos. El rango de edad fue de 16 a 39 años con media de 25.6 años y moda de 21 años. El motivo de consulta fue sangrado transvaginal y dolor abdominal en 14 casos (45.1%), sólo dolor abdominal en 12 casos (38.7%) y sólo sangrado transvaginal en cinco casos (16.2%). Los síntomas clínicos fueron agudos en 19 casos (61.3%) e insidiosos en 12 (38.7%). En todos los casos hubo retraso menstrual. El diagnóstico se estableció mediante clínica en 12 casos (38.7%), clínica con apoyo ultrasonográfico en 18 casos (58.1%) y clínica con culdocentesis en un solo caso (3.2%). La localización del embarazo ectópico fue: ampollar, 24 casos (77.5%); istmica, 4 casos (12.9%); en fimbria, un caso (3.2%); ovárica, un caso (3.2%), y cornual, un caso (3.2%). En los hallazgos transoperatorios hubo 27 casos (87%) de embarazo ectópico roto y cuatro (13%) de embarazo ectópico no roto. No hubo casos de defunción. El embarazo ectópico cornual constituye el 1.5% de las gestaciones ectópicas, igual a lo reportado en la literatura.

Palabras clave: embarazo ectópico cornual.

ABSTRACT

This article presents a clinical report of a cornual ectopic pregnancy as well as a five-year retrospective review of ectopic gestations at Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Tamaulipas, Mexico. The list with histopathological reports was checked up from January 2001 to May 2006. There were 66 results, of which only 31 files were complete. The presentation ages in these patients were between 16 and 39 years old, with a media of 25.6 years old and a mode of 21 years. The circumstances why patients attended to the hospital were: transvaginal bleeding and abdominal pain in 14 cases (45.1%), abdominal pain only in 12 cases (38.7%), and transvaginal bleeding only in five cases (16.2%). The clinical presentation was acute in 19 patients (61.3%), and it was insidious in 12 (38.7%). All women presented menstrual delay. Diagnoses were done by clinical findings in 12 women (38.7%), by clinical findings and ultrasonography in 18 (58.1%), and due to clinical findings and culdocentesis in just one patient (3.2%). Ectopic pregnancy was located in different places on each patient, such as: ampulla, 24 cases (77.5%); isthmus, four patients (12.8%); fimbria, one case (3.2%); ovary, one woman (3.2%), and cornual in one patient (3.2%). Twenty-seven cases of broken ectopic pregnancies (87%), were found as transoperative findings, and the other four (13%) were not broken ectopic. There were not demises. Cornual ectopic pregnancy represents 1.5% of the ectopic gestations, as it is reported in the literature.

Key words: cornual ectopic pregnancy.

RÉSUMÉ

On présente le cas d'une grossesse ectopique cornuale et la révision rétrospective à cinq ans des gestations ectopiques à l'Hôpital Général de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Tamaulipas, Mexique. On a révisé la liste de rapports histopathologiques avec grossesse ectopique depuis janvier 2001 jusqu'à mai 2006 et on a trouvé 66 rapports, desquels seulement 31 dossiers étaient complets. Le rang d'âge a été de 16 à 39 ans avec moyenne de 25.6 ans et mode de 21 ans. Le motif de consultation a été saignement vaginal et douleur abdominale dans 14 cas (45.1%), seulement douleur abdominale dans 12 cas (38.7%) et seulement saignement vaginal dans cinq cas (16.2%). Les symptômes cliniques ont été aigus dans 19 cas (61.3%) et insidieux dans 12 (38.7%). Le 100% des cas ont eu retard menstruel. Le diagnostic a été établi au moyen de la clinique dans 12 cas (38.7%), clinique avec appui d'ultrason dans 18 cas (58.1%) et clinique avec culdocentèse dans un seul cas (3.2%). La localisation de la grossesse ectopique a été : ampullaire, 24 cas (77.5%), isthmique, 4 cas (12.9%) ; pavillonnaire, un cas (3.2%) ; ovarienne, un cas (3.2%), et cornuale, un cas (3.2%). Dans les découvertes après la chirurgie il y a eu 27 cas (87%) de grossesse ectopique rompue et quatre (13%) de grossesse ectopique non rompue. Il n'y a pas eu des cas de décès. La grossesse ectopique cornuale constitue 1.5% des gestations ectopiques, égal à ce qui est rapporté dans la littérature.

Mots-clés : grossesse ectopique cornuale.

RESUMO

Apresenta-se o caso duma gravidez ectópica cornual e a revisão retrospectiva a cinco anos das gestações ectópicas no Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Tamaulipas, México. Revisou-se a lista de reportes histopatológicos com gravidez ectópica desde Janeiro de 2001 até maio de 2006 e se encontraram 66 relatórios dos quais só 31 laudos médicos estavam completos. O promedio de idade foi de 16 a 39 anos com média de 25,6 anos e moda de 21 anos. O motivo de consulta foi sangramento transvaginal e dor abdominal em 14 casos (45,1%), só dor abdominal em 12 casos (38,7%) e só sangramento transvaginal em cinco casos (16,2%). Os sintomas clínicos foram agudos em 19 casos (61,3%) e insidiosos em 12 (38,7). O 100% dos casos apresentou retraso menstrual. O diagnóstico se estabeleceu mediante clínica em 12 casos (38,7%), clínica com apoio ultrasonográfico em 18 casos (58,1%) e clínica com culdocentesis em um caso só (3,2%). A localização da gravidez ectópica foi ampolar, 24 casos (77,5%); ístmica, 4 casos (12,9%); em fímbria, um caso (3,2%); ovárica, um caso (3,2%), e cornual, um caso (3,2%). Nos descobrimentos transoperatórios houve 27 casos (87%) de gravidez ectópica rota e quatro (13%) de gravidez ectópica não rota. Não houve óbitos. A gravidez ectópica cornual constitui o 1,5% das gestações ectópicas igual ao reportado na literatura.

Palavras chave: gravidez ectópica cornual.

El embarazo ectópico se define como la implantación del blastocisto en cualquier lugar fuera de la cavidad endometrial, su causa principal es una lesión en la luz del oviducto debida a la destrucción del epitelio y la formación de microadherencias.¹ Después de tener un embarazo ectópico, aumenta 7 a 13 veces el riesgo de repetirlo. Entre sus causas también se describen e involucran varios factores como la endosalpingitis, la enfermedad pélvica inflamatoria, un embarazo ectópico previo, la alteración de la movilidad tubaria por uso de estrógenos y progesterona, el tabaquismo y el uso del dispositivo intrauterino.²

Es la causa más frecuente de muerte materna durante el primer trimestre de embarazo.¹ En México la incidencia varía desde uno por cada 200 hasta uno por cada 500 embarazos, aunque ha aumenta-

do de manera significativa, sobre todo por el inicio de la vida sexual activa a edad más temprana y la relación que guarda con la enfermedad pélvica inflamatoria.³

Su localización más frecuente es la tubaria, 96 a 99% de los casos; más de 60% se localiza en la ampolla, seguida por la zona ístmica (25%) y la intersticial o cornual (2%).^{3,4}

El embarazo intersticial, también llamado cornual, es un padecimiento obstétrico raro pero de localización peligrosa. El blastocisto se implanta dentro del segmento de la trompa que penetra en la pared uterina o entre el ostium tubario y la porción proximal del segmento ístmico. La porción intersticial de la trompa uterina mide casi un centímetro de longitud, con trayecto tortuoso y luz estrecha. La estructura de esta región permite alojar adecuadamente al embarazo,^{5,6} lo que ocasionará asimetría variable por mayor distensibilidad del miometrio que recubre la porción intersticial de la trompa. La rotura puede ser más tardía, entre la octava y décima semanas, pero la hemorragia puede ser mortal por lo cercano de las arterias uterinas en su rama ascendente. El embarazo cornual constituye 2 a 4% de todos los ectópicos.^{3,5,7}

La manifestación clínica del embarazo ectópico tubario pueden ir desde la forma asintomática hasta el cuadro grave de hemorragia, y debe pensarse en este diagnóstico siempre que una mujer en periodo reproductivo tenga amenorrea, dolor pélvico y metrorragias.³ El dolor abdominal es el síntoma que predomina (88.7%), pero también son importantes el sangrado transvaginal (70%) y la amenorrea (72.5%).¹

* Residente de tercer año de ginecología y obstetricia.
** Residente de cuarto año de ginecología y obstetricia.
*** Residente de primer año de ginecología y obstetricia.
**** Jefe del servicio de ginecología y obstetricia.
Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Matamoros, Tamaulipas, México.

Correspondencia: Dr. Leonardo Ramírez Arreola. Residente de tercer año de ginecología y obstetricia. Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L. Avenida Canales y Roberto F. García núm. 800, colonia Lázaro Cárdenas, CP 97360, Matamoros, Tamaulipas, México. E-mail: leoxtr25@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

Este artículo debe citarse como: Ramírez AL, Nieto GLA, Escobar VA, Cerón SMA. Embarazo ectópico cornual. Comunicación de un caso y revisión retrospectiva de cinco años. Ginecol Obstet Mex 2007;75:219-23.

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

El diagnóstico se enfoca, en primer lugar, a establecer la existencia de embarazo; en segundo, a demostrar que no está en el interior del útero, y en tercero, a establecer si efectivamente se trata de embarazo ectópico.³ Incluye examen físico y estudios complementarios, como cuantificación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica y citometría hemática para verificar las cantidades de hemoglobina y hematócrito. La ultrasonografía es uno de los métodos más oportunos para realizar el diagnóstico, y la transvaginal tiene gran especificidad y establece el diagnóstico hasta en 90% de los casos. Una de las técnicas auxiliares es la culdocentesis, que permite encontrar sangre no coagulada en el embarazo ectópico complicado.^{2,3}

El tratamiento tradicional del embarazo ectópico cornual es la salpingectomía, con o sin resección cornual, y en algunos casos histerectomía, según la extensión de la lesión en la pared uterina.⁸ El tratamiento laparoscópico es discutible en este tipo de casos, pues aunque es menos invasor, tiene el riesgo de causar inestabilidad hemodinámica. Michael Vermesh, en un artículo publicado en la revista *Fertility and Sterility* en 1989, concluyó que el embarazo cornual nunca debe tratarse por vía laparoscópica, por el alto riesgo de hemorragia incontrolable.^{3,5,7}

Un estudio publicado por la revista *Fetal Diagnosis and Therapy* informa de un caso en el que, mediante visualización ultrasonográfica, se infiltraron 12.5 mg de metotrexato en la cavidad de una paciente con embarazo ectópico cornual (con aguja de doble luz), y se observó regresión del cuadro y evolución satisfactoria; el uso de estos progresos tecnológicos da nuevas opciones para el tratamiento,⁹ como la resección del embarazo intersticial guiados por histeroscopia, técnica publicada por el *American College of Obstetrician and Gynecologists*.¹⁰

CASO CLÍNICO

Una paciente acudió al servicio de urgencias del Hospital General de Matamoros Dr. Alfredo Pumarejo L, Matamoros, Tamaulipas, por sangrado transvaginal y dolor abdominal de 12 horas de evolución. El interrogatorio dirigido dio como datos relevantes: tres embarazos y dos partos sin método de planificación

familiar; retraso menstrual de 8.4 semanas; una pareja sexual. La exploración física evidenció irritación peritoneal, y el apoyo ultrasonográfico sugirió probable líquido libre en la cavidad. Se sometió a laparotomía exploradora con diagnóstico provisional de embarazo ectópico roto, que se confirmó en el cuerno izquierdo con hemoperitoneo de 400 cc. Se realizó resección del cuerno izquierdo, sutura y hemostasia con sutura crómica del número 1; se lavó la cavidad abdominal, se colocó drenaje de Penrose a contrapertura y se cerró por planos hasta la piel. Se dio de alta por mejoría 48 horas después de la operación (figuras 1 a 5).



Figura 1. Embarazo ectópico cornual.



Figura 2. Acercamiento de la región cornual izquierda.



Figura 3. Resección del cuerno izquierdo.

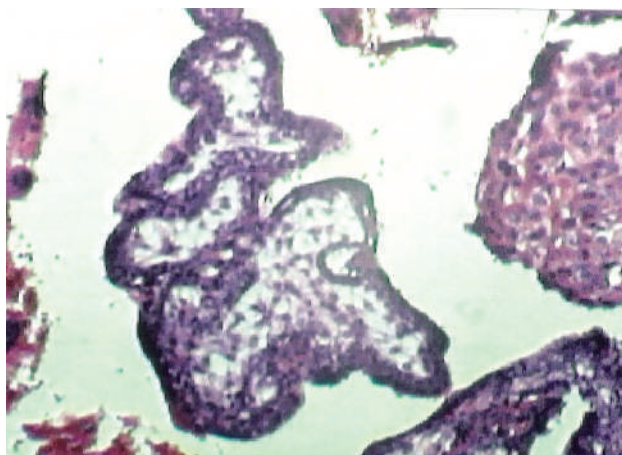


Figura 4. Vellosidad corial.

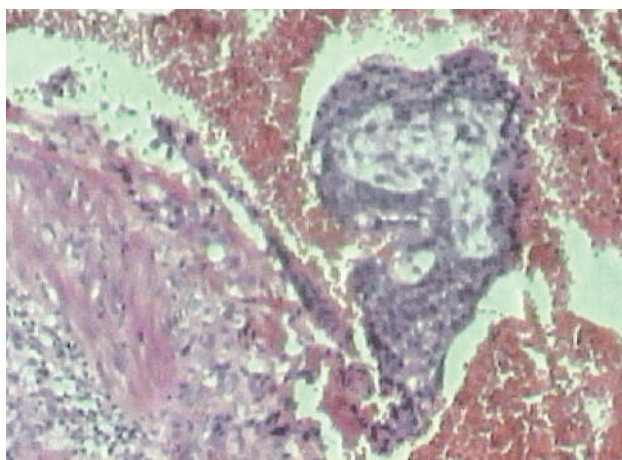


Figura 5. Vellosidad corial y miometrio.

REVISIÓN DE EXPEDIENTES

Se revisó la lista de reportes histopatológicos con embarazo ectópico confirmado desde enero del 2001 hasta mayo del 2006, y se encontraron 66, de los cuales sólo 31 expedientes estaban completos. De éstos se recabaron los siguientes datos: edad, antecedentes ginecoobstétricos, método de planificación familiar, motivo de la consulta, síntomas clínicos, hemoglobina a su ingreso, procedimientos y auxiliares diagnósticos, reporte histopatológico, sitio del embarazo ectópico y hallazgos transoperatorios.

De estos 66 reportes, la distribución por años fue la siguiente: 10 reportes en el 2001, 15 en el 2002, 19 en el 2003, ocho en el 2004, 11 en el 2005 y tres hasta mayo del 2006.

El rango de edad fue de 16 a 39 años, con media de 25.6 y moda de 21 años. En los antecedentes ginecoobstétricos se encontró lo siguiente: siete casos (22.6%) de primigestas, ocho (25.8%) de segundo parto, ocho (25.8%) de tercer parto y ocho (25.8%) de partos múltiples. En seis casos (19.3%) hubo antecedente de cesárea; en seis más (19.3%), de aborto y en uno (3.2%), de embarazo ectópico. La planificación familiar se dio: en 22 casos (71%) sin método, en cuatro (13%) con DIU, en dos (6.4%) con sistemas hormonales inyectables, en dos (6.4%) con preservativo y en uno (3.2%) con sistema hormonal oral. El motivo de consulta fue sangrado transvaginal y dolor abdominal en 14 casos (45.1%), sólo dolor abdominal en 12 (38.7%) y sólo sangrado transvaginal en cinco (16.2%). Los síntomas clínicos fueron agudos en 19 casos (61.3%) e insidiosos en 12 (38.7%). En todos los casos hubo retraso menstrual. La hemoglobina al ingreso hospitalario tuvo rango de 6 a 12.8 mg/dL, con media de 9.6 mg/dL. El diagnóstico se estableció mediante clínica en 12 casos (38.7%), clínica con apoyo ultrasonográfico en 18 (58.1%) y clínica con culdocentesis en uno solo (3.2%). La localización del embarazo ectópico fue: ampollar, 24 casos (77.5%); ístmica, cuatro casos (12.9%); en fimbria, un caso (3.2%); ovárica, un caso (3.2%), y cornual, un caso (3.2%). Los hallazgos transoperatorios fueron 27 casos (87%) de embarazo ectópico roto y cuatro (13%) de no roto. El reporte histopatológico fue de 66 en total, de los cuales 63 fueron tubarios, uno cornual y uno ovárico. No hubo casos de defunción.

DISCUSIÓN

El embarazo ectópico es una de las causas de muerte materna más comunes en México y su incidencia ha aumentado significativamente. La literatura menciona como una de sus principales causas al traumatismo sobre la luz de la trompa uterina, secundario a infecciones o al uso de métodos anticonceptivos hormonales que afectan la motilidad de la misma, es decir, factores mecánicos y funcionales.

El embarazo cornual, en este estudio al igual que en lo reportado por la literatura, es una de las localizaciones ectópicas tubarias más raras después del embarazo ectópico ovárico, y una de las de mayor riesgo por su cercanía con los vasos uterinos en su trayecto ascendente; por tanto, el tratamiento de esta afección supone mayor riesgo de histerectomía y mayor índice de complicaciones hemorrágicas.

Las técnicas quirúrgicas y los progresos tecnológicos para el abordaje de este padecimiento se han modificado conforme ha aumentado la incidencia de embarazos ectópicos. Entre las nuevas técnicas y tratamientos médicos informados en la literatura, se destaca el abordaje quirúrgico mediante laparotomía exploradora cuando la rotura de un embarazo ectópico cornual pone en riesgo el estado hemodinámico y, sobre todo, la vida de la paciente.

Cuando se atiende a una paciente con amenorrea, dolor abdominal y sangrado, el primer paso diagnóstico es sospechar embarazo ectópico, y la exploración física adecuada, antes del apoyo con estudios de gabinete y laboratorio, juega un papel determinante. La ultrasonografía es uno de los métodos más importantes para confirmar el embarazo y comprobar que se ha dado fuera del útero.

En toda urgencia, la decisión a tiempo y basada en clínica, más los apoyos necesarios, es fundamental para el buen tratamiento de las pacientes.

CONCLUSIONES

El embarazo ectópico cornual constituye 1.5% de las gestaciones ectópicas, como se informa en la literatura.

Sólo hubo recurrencia de embarazo ectópico en un caso (3.2%). Hubo antecedente de uso de DIU sólo en 6.4% de los casos. La localización que más frecuencia tuvo fue la ampollar (77.5%). La tríada clínica de amenorrea, sangrado transvaginal y dolor abdominal, para el diagnóstico provisional, aún es vigente.

Agradecimientos

Con especial atención al Dr. Javier Cisneros Sandoval, jefe del departamento de patología del Hospital General de Matamoros, por el servicio prestado para el diagnóstico histopatológico y el apoyo visual de las laminillas. Y al Dr. Jorge Alejandro Cerda López, médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia, por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Iglesias BJL, Sordia HLH, Rosales TE, Salazar MAC. Embarazo ectópico. Experiencia de cinco años en el Hospital Universitario Dr José E. González de la UANL. *Med Univer* 2003;5(20):144-8.
2. Enríquez DB, Fuentes GL, Gutiérrez GN, León BM. Clínicas y nuevas tecnologías diagnósticas en el embarazo ectópico. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003;29(3).
3. Cenicerros FLG, Rojas PG, Molina VP, Aldaco SF. Estudio retrospectivo del embarazo tubario ectópico en el Centro Médico ABC. Experiencia de cinco años. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003;48(2):102-6.
4. Vorhies RW, Waswick WA, Delmore JE, Dort JM, et al. Blunt abdominal trauma with ruptured 16-week cornual ectopic pregnancy. *Am Surg* 2004;70(6):559-60.
5. Cortés AA, García LE, Audifred SJ, González RPA. Embarazo cornual. Manejo laparoscópico y presentación de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67(7):300-1.
6. Inovay J, Marton T, Urbancsek J, Kadar Z, et al. Spontaneous bilateral cornual uterine dehiscence early in the second trimester after bilateral laparoscopic salpingectomy and *in vitro* fertilization: case report. *Hum Reprod* 1999;14(10):2471-3.
7. Zarhi TJ, Campaña EC, Brito MR, Stuardo AP, et al. Manejo laparoscópico conservador de embarazo cornual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(1):36-41.
8. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):47-50.
9. Oyawoye S, Chander B, Pablovic B, Hunter J, et al. Heterotopic pregnancy: successful management with aspiration of cornual/interstitial gestational sac and instillation of small dose of methotrexate. *Fetal Diagn Ther* 2003;18(1):1-4.
10. Sanz LE, Verosko J. Hysteroscopic management of cornual ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 2):941-4.

Diabetes insípida y embarazo

Oswaldo Gutiérrez Cruz,* Ricardo Careaga Benítez**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La diabetes insípida es una enfermedad poco frecuente; ocurre en dos a seis embarazos de cada 100,000. Sus causas son múltiples y permiten clasificarla en central y neurogénica. Se distingue por inducir sed intensa, poliuria, síntomas neurológicos e hipernatremia. No afecta la fertilidad de las pacientes. Se ha vinculado con preeclampsia, hígado graso y síndrome HELLP. Se comunica el caso, atendido en el Hospital General de Cholula, Puebla, México, de una mujer de 19 años de edad, primigesta, con embarazo de 37.2 semanas, con el antecedente de haber padecido a los cuatro años de edad histiocitosis de células de Langerhans; a partir de entonces y hasta el año 2005 se trató con desmopresina intranasal. Acudió a valoración ginecoobstétrica de control, en la que se le solicitaron estudios de laboratorio y gabinete. El parto fue eutócico y se obtuvo un producto femenino de 1,900 g, con una calificación Apgar de 7/9. La diabetes insípida es un padecimiento que debe tomarse en cuenta debido a su vinculación con las urgencias obstétricas.

Palabras clave: diabetes insípida, histiocitosis, desmopresina.

ABSTRACT

Diabetes insipidus is an uncommon pathology; its incidence varies from two to six cases in 100,000 pregnancies. It has multiple etiologies and it is classified in central and neurogenic. Patients with diabetes insipidus generally show intense thirst, polyuria, neurologic symptoms and hypernatremia. It does not seem to alter the patient's fertility. Diabetes insipidus is usually associated with pre-eclampsia, HELLP syndrome, and fatty liver disease of pregnancy. This is a report of a case seen at the Hospital General de Cholula, in Puebla, Mexico. A 19 year-old female, with 37.2 weeks of pregnancy, had a history of Langerhans cell histiocytosis since she was four years. Patient was treated with intranasal desmopressin until 2005. She went to an obstetric evaluation; laboratory and cabinet studies were obtained. A healthy 1,900 g female was obtained through vaginal delivery, with a 7/9 Apgar score. We should be familiarized with this uncommon pathology because of its association with several obstetric emergencies.

Key words: diabetes insipidus, histiocytosis, desmopressin.

RÉSUMÉ

Le diabète insipide est une maladie peu fréquente ; elle se présente dans deux à six grossesses sur 100,000. Ses causes sont multiples et permettent de le classer en central et neurogénique. Il se distingue par le fait d'induire soit intense, polyurie, symptômes neurologiques et hypernatrémie. Il ne touche pas la fertilité des patientes. Il a été lié avec pré-éclampsie, foie gras et syndrome de HELLP. On communique le cas, traité à l'Hôpital Général de Cholula, Puebla, Mexique, d'une femme de 19 ans, primigeste, avec grossesse de 37.2 semaines, avec l'antécédent d'avoir souffert à l'âge de quatre ans histiocytose des cellules de Langerhans ; depuis lors et jusqu'à l'an 2005 elle a été traitée avec desmopressine intranasale. Elle s'est rendue à valorisation gynéco obstétrique de contrôle, dans laquelle on lui a demandé des études de laboratoire et cabinet. L'accouchement a été eutocique et on a obtenu un produit féminin de 1900 g, avec un score Apgar de 7/9. Le diabète insipide est une souffrance qui doit être prise en compte du fait de son lien avec les urgences obstétriques.

Mots-clés : diabète insipide, histiocytose, desmopressine.

RESUMO

A diabetes insípida é uma doença pouco frequente: acontece em duas a seis gravidezes de cada 100,000. Suas causas são várias e permitem classificá-la em central e neurogênica. Distingue-se por induzir sede intensa, poliúria, sintomas neurológicos e hipernatremia. Não afeta a fertilidade das pacientes. É relacionada com pré-eclampsia, fígado graxo e síndrome de HELLP. Comunica-se o caso atendido no Hospital General de Cholula, Puebla, México, de uma mulher de 19 anos de idade, primigrávida, com gravidez de 37,2 semanas, com o antecedente de ter padecido aos quatro anos de idade histiocitosis de células de Langerhans; a partir de então e até o ano 2005 tratou-se com desmopresina intranasal. Foi a avaliação ginecoobstétrica de controle, na que foram solicitados estudos de laboratório e gabinete. O parto foi eutócico e se obteve um produto feminino de 1900 g, com uma calificação Apgar de 7/9. A diabetes insípida é uma doença que deve se considerar devido à sua vinculação com as urgências obstétricas.

Palavras chave: diabetes insípida, histiocitosis, desmopresina.

La diabetes insípida se define como la deficiencia de arginina vasopresina (central o neurógena) o la resistencia renal a sus efectos (periférica o nefrógena); con cualquiera de las formas hay un amplio espectro de gravedad. La diabetes insípida central puede ser idiopática o causada por una enfermedad neoplásica (adenoma, e histiocitosis x), sarcoidosis y traumatismos y operaciones craneales.

Su incidencia en el embarazo parece ser similar a la de la población de mujeres no embarazadas: dos a seis por cada 100,000. La diabetes insípida se distingue por poliuria, aumento de sed y polidipsia. La osmolaridad urinaria está inadecuadamente disminuida. La administración durante el embarazo de desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina, parece inocua; se administra por vía subcutánea o intranasal y tiene un efecto antidiurético durante 12 a 24 horas.¹

Dado que el umbral de la sed disminuye, las mujeres con diabetes insípida central preexistente, por lo común, experimentan un aumento en la sed y requieren reposición hormonal adicional durante el embarazo.

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de una paciente de 19 años de edad que refirió haber padecido desde los cuatro años histiocitosis, que fue tratada con quimioterapia, y diabetes insípida desde los cinco, manejada, a partir de entonces y hasta el año previo, con desmopresina intranasal cada 24 horas. A los ocho años de edad sufrió una luxación del codo derecho y a los nueve años varicela.

Con respecto a sus antecedentes ginecoobstétricos, era eumenorreica, con menarquia a los 15 años de edad

y ciclos de 28 x 3; inició su vida sexual a los 18 años y sólo había tenido una pareja sexual; la fecha de su última menstruación fue el 15 de octubre del 2005 y la fecha probable de parto el 22 de julio del 2006.

Se corroboró el embarazo con la prueba de gonadotropina coriónica en la orina al mes de gestación. A las 16 semanas tuvo una cervicovaginitis que no se trató. La paciente negó haber llevado un control prenatal adecuado. Se le hizo una ultrasonografía el 19 de junio del 2006, que reveló un embarazo de 34.2 semanas por organometría, placenta grado III y oligohidramnios moderado.

Al día siguiente, un nuevo ultrasonido realizado por un médico radiólogo indicó embarazo de 34.4 semanas de gestación por organometría, placenta normoinsera corporal anterior con maduración grado II de escala de granum y líquido amniótico normal (figura 1).



Figura 1. Madurez placentaria grado II.

Estudios de laboratorio

El día 22 de junio se le practicaron diversos estudios de gabinete, como una biometría hemática, cuyos resultados fueron: hemoglobina 8.4, hematócrito 26, CMHC 32, hipocromía++, anisocitosis++, microcitosis++, leucocitos 11,000, linfocitos 26, monolitos 6, eosinófilos 2, basófilos 1, segmentados 62, bandas 3, plaquetas 236. Los resultados de la química sanguínea fueron: glucosa 73, urea 30.5, BUN 14.2, creatinina 0.7, ácido úrico 7. Los electrolitos séricos fueron: sodio 141, potasio 4.3, cloro 111. El examen ge-

* Residente de cuarto año de la especialidad de ginecoobstetricia.

** Médico ginecoobstetra.
Hospital Ángeles de México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Careaga Benítez. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 14000, México, DF.
Recibido: octubre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez CO, Careaga BR. Diabetes insípida y embarazo. Ginecol Obstet Mex 2007;75:224-9. La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

neral de orina arrojó: pH 6, densidad 1.008, proteínas +, leucocitos 1-3 por campo, bacterias+, eritrocitos 5-10 por campo, TP 10.6, TPT 28.1. En cuanto a las pruebas de función hepática, los resultados fueron: TGP 9, TGO 22, BT 0.4, fosfatasa alcalina 288, DHL 652 y osmolaridad sérica 299 mOsm. Se solicitó un estudio de osmolaridad urinaria.

La paciente acudió a valoración al servicio de urgencias del Hospital General de Cholula, Puebla, el 3 de julio del 2006, refiriendo actividad uterina regular, de ocho horas de evolución, adecuada motilidad fetal y salida de tapón mucoso cinco horas antes. Negó síntomas de vasoespasmo.

Exploración física

A la exploración física de la paciente, se encontró una tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 80/min, frecuencia respiratoria de 18/min y temperatura de 36°C. La mujer estaba tranquila, consciente, con exoftalmos, palidez de tegumentos + (figura 2), hidratación adecuada, estado cardiopulmonar sin afectación, abdomen globoso a expensas de útero grávido, frecuencia cardiaca fetal de 150/min, FU a 28 cm de la SP, PC, SL, DI. Mediante el tacto vaginal se corroboró un cuello uterino anterior corto, con 7 cm de dilatación y producto encajado. Las membranas estaban íntegras.

Se condujo la labor con oxitocina a 5 mU/minuto durante una hora. Posteriormente, por parto eutócico se obtuvo un producto femenino con calificación Apgar de 7/9, peso de 1,900 g y talla de 48 cm, con doble circular de cordón al cuello. El líquido amniótico era meconial ++.

Un día después se efectuaron estudios de control. La biometría hemática arrojó los siguientes resultados: hemoglobina 8.2, hematócrito 25.8, leucocitos 24,200, linfocitos 16, monocitos 6, eosinófilos 1, basófilos 1, segmentados 73, bandas 2, plaquetas 245. Los del examen general de orina fueron: densidad 1.009, proteínas positivo trazas, leucocitos 13-15 por campo y bacterias ++. En cuanto a la química sanguínea, fueron: glucosa 84, urea 28.1, BUN 13.1 y creatinina 1.3. Los electrolitos séricos fueron: sodio 131, potasio 4.6 y cloro 104. La osmolaridad sérica: 276 mOsm.

Se solicitó una interconsulta al servicio de medicina interna, donde se valoró como asintomática, a pesar



Figura 2. Paciente con exoftalmos.

de haber abandonado un año antes su tratamiento con desmopresina para la diabetes insípida. Se le indicó recolección de orina de 24 horas y se egresó con cita a ginecoobstetricia y a medicina interna.

DISCUSIÓN

El término "histiocito" se refiere a las células monolito-macrófago, células de Langerhans-células dendríticas, que forman parte del sistema fagocítico mononuclear y del sistema efector de inmunorregulación.

Ambas líneas celulares surgen de la médula ósea (son CD34+) y responden al factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (FEC-GM), interleucina 3 y al factor de necrosis tumoral alfa.

Las células de Langerhans que maduran en la epidermis migran por los linfáticos de la dermis a los ganglios linfáticos, o regiones de linfocitos T, para completar su evolución dentro de las células dendríticas.² Tienen en el citoplasma unos gránulos de estructura trilaminar derivados de la membrana citoplasmática, conocidos como gránulos de Birbeck.³

La histiocitosis de células de Langerhans puede ocurrir a cualquier edad, con un pico de incidencia entre uno y cuatro años. Un 60% de los casos se manifiesta antes de los tres años de edad. La prevalencia en niños es de 0.2 a 0.5 por cada 100,000. La distribución por género es similar, con un leve predominio en el sexo masculino 1.8:1.⁴

Dentro de la clasificación de las histiocitosis infantiles propuestas por la Sociedad Internacional de Histiocitosis, encontramos tres clases:

A) Histiocitosis de células de Langerhans.

1. Enfermedad de Hand-Schüller-Christian (incluye la tríada clásica: lesiones líticas del cráneo, exoftalmos y diabetes insípida).

2. Enfermedad de Lettere-Siwe (síntomas complejos: fiebre, dermatitis seborreica progresiva, otitis media purulenta, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia).

3. Granuloma eosinofílico (lesión ósea aislada).

B) Histiocitosis de otros fagocitos mononucleares, como la linfocitosis hemofagocítica (LHH).

C) Procesos malignos histiocitarios.⁵

Los órganos más afectados son, en orden descendente: hueso cortical, piel, sistema nervioso central, médula ósea, mucosa oral, ganglios, bazo, hígado, pulmones, intestino y timo. La histiocitosis de células de Langerhans puede ser limitada o localizada, que por lo general tiene una evolución clínica benigna con remisión espontánea, o extensa o diseminada, con un curso progresivo y ocasionalmente mortal.⁴ Cantersen y col. tipificaron el estadio I con lesión única, el II con lesiones múltiples y el III con enfermedad concomitante.⁶

En más del 30% de los niños se observan lesiones cutáneas que en muchas ocasiones son el primer signo de enfermedad, las cuales se distinguen por pápulas pardo-eritematosas o amarillentas y descamativas, localizadas en el tronco, el cuero cabelludo, la región lumbosacra y las áreas intertriginosas, que pueden confluir formando placas de apariencia xantomatosa, o ulcerarse dejando cicatrices hipocrómicas.

En 80 al 100% de los pacientes, principalmente niños mayores y adultos jóvenes, ocurren lesiones óseas que se manifiestan como un edema doloroso. El cráneo es el sitio más afectado, seguido por los huesos largos de los miembros superiores y los huesos planos.⁴ Es posible que las lesiones destructivas de la región mastoidea den lugar a infecciones del oído y, en consecuencia, a otorrea crónica.⁷ El exoftalmos, en caso de aparecer, suele ser bilateral y se debe a la acumulación de tejido granulomatoso retroorbitario; puede afectar a las encías. Las lesiones infiltrativas se confunden en ocasiones con candidiasis.⁸

La alteración endocrinológica más frecuente es la diabetes insípida. En la mayoría de los casos sucede un año después del inicio del padecimiento, sobre todo en los individuos con lesiones líticas del cráneo y enfermedad multisistémica.⁴

Hace tiempo, en el Instituto Nacional de Pediatría se llevó a cabo un estudio que abarcó un periodo de 30 años e incluyó 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de histiocitosis de células de Langerhans. Quince pacientes tuvieron una alteración endocrinológica, ninguno de los cuales recuperó la función hipofisaria dañada; 12 sobrevivieron –y reciben terapia sustitutiva–, dos fallecieron y uno abandonó el tratamiento.⁹

El manejo del enfermo debe ser individualizado, de acuerdo con los órganos o sistemas afectados, la edad y los riesgos percibidos. En la histiocitosis de células de Langerhans cutánea localizada, los esteroides tópicos constituyen la primera opción terapéutica, y se reservan la monoquimioterapia tópica o sistémica y la fotoquimioterapia para casos resistentes.

En la histiocitosis de células de Langerhans multisistémica sin signos de disfunción orgánica, se recomienda iniciar con esteroides sistémicos. Si existe disfunción, se sugiere poliquimioterapia. La principal ventaja de este procedimiento es que induce remisiones en los periodos críticos de riesgo, con mejorías parciales en 50 al 60% de los enfermos. La prednisona, la vinblastina y el etopóxido son los agentes más efectivos. La ciclosporina y la 2-clorodeoxyadenosina, inhibidores selectivos de la respuesta inmunitaria, deben reservarse para los pacientes que no responden al tratamiento convencional.⁴

El trasplante de médula ósea surgió como una opción terapéutica adecuada y produjo tasas de supervivencia de 60% en niños luego de cinco años, en comparación con 10% de los que sólo se manejaron con quimioterapia.¹⁰

La hormona vasopresina es un nonapéptido secretado por las neuronas directamente hacia la circulación sistémica. Ésta se produce en los cuerpos celulares del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y es transportada por los axones neuronales hasta la terminación en el lóbulo posterior de la hipófisis.

La incidencia de diabetes insípida es de dos a seis por cada 100,000 embarazos.^{11,12} En una paciente no gestante, la osmolaridad normal es de 285 mOsm/kg; en el emba-

razo, este padecimiento se relaciona con una disminución de la osmolaridad de 9 a 10 mOsm/kg desde el inicio del primer trimestre hasta la conclusión del mismo.

La diabetes insípida se distingue por una inapropiada pérdida de líquidos, resultado de una falla en la absorción tubular renal. Se distingue por poliuria (definida por una pérdida urinaria de tres litros en 24 horas), polidipsia e hiperosmolaridad sérica.

Se puede dividir en dos grupos: en la central (hipotalámica) hay lesiones de la hipófisis posterior, con una inadecuada producción de vasopresina. Los diagnósticos diferenciales son con operación hipofisaria, traumatismo, infección e infiltración de la neurohipófisis por tumores de células inflamatorias. Típicamente, se manifiesta con poliuria masiva de cuatro a cinco litros por día, en tanto que la diabetes insípida periférica (nefrogénica) por una resistencia a la acción de la vasopresina.¹³

La diabetes insípida nefrogénica transitoria puede vincularse en el embarazo con la preeclampsia, el síndrome HELLP y el hígado graso.¹⁴ Es posible que las altas concentraciones de vasopresina placentaria contribuyan a la asociación con la preeclampsia.¹⁵ Puede provocar síntomas neurológicos casi al final del embarazo, con gran excreción de orina diluida, intensa sed e hipernatremia.¹⁶

Los principales síntomas de hipernatremia son neurológicos e incluyen alteraciones en el estado mental, debilidad, irritabilidad neuromuscular, déficit neurológico focal, y ocasionalmente coma o ataques. La mortalidad se relaciona con cifras mayores de 180 mmol/L.¹⁷

En las mujeres, la diabetes insípida no afecta la fertilidad, el curso del embarazo ni la conclusión del mismo;^{18,19} sin embargo, se ha encontrado que en 58% de las pacientes que ya la padecían previamente hubo un deterioro, 15% se mantuvo igual y 20% mejoró, aunque algunas de estas últimas sufrieron preeclampsia.¹⁹

En embarazos normales, la osmolaridad sérica arroja cifras inferiores a 280 mOsm/kg y el sodio sérico menores a 140 mEq/L, en tanto que el sodio urinario es de 30 a 90 mOsm/L. Cuando la osmolaridad urinaria, que debe ser mayor de 600 mOsm/L,^{11,17} es menor que la sérica, hay que sospechar la existencia de diabetes insípida.^{16,17}

El tratamiento de elección para la diabetes insípida es la administración del análogo de la hormona conocido como 1-desamino-8-arginina-vasopresina (DDAVP). Su vida media es de 12 a 24 horas. Este análogo ha sido desaminado en la porción N-terminal de la cisteína y tiene una sustitución del aminoácido número 8, L-arginina, por su isómero, la D-arginina, lo que le confiere mayor actividad que la hormona antidiurética original. Actúa sobre los mismos receptores V2 de la membrana del túbulo colector de la neurona, lo que favorece la reabsorción selectiva de agua libre de solutos. Este efecto se logra mediante la estimulación de la adenilciclase y la síntesis de AMPc, que activa a la proteincinasa intracelular, seguidas de fosforilaciones proteínicas. Las acciones clínicas más notables son la disminución de los volúmenes urinarios y la elevación de la osmolaridad de la orina.²⁰

Se recomienda usar el acetato de desmopresina en dosis de 10 a 40 mcg intranasales dos veces al día, o la administración subcutánea de 1 a 4 mcg diarios.^{1,13,21}

CONCLUSIONES

La diabetes insípida es una enfermedad rara que ocurre en dos a seis casos por cada 100,000 embarazos; sin embargo, es necesario conocerla debido a que puede coexistir con preeclampsia, hígado graso o síndrome HELLP, que son urgencias obstétricas cuyo diagnóstico y tratamiento deben efectuarse de manera oportuna. La osmolaridad, tanto sérica como urinaria, juega un papel importante en el conocimiento de esta enfermedad.

En estas pacientes, el trabajo de parto transcurre comúnmente de manera normal; no obstante, en ocasiones puede haber distocia, atonía uterina y hemorragia posparto.¹ La distocia dinámica sucede por hipersensibilidad a la oxitocina.²² Afortunadamente, en esta paciente no ocurrieron complicaciones causadas por su padecimiento de base, aunque es importante conocerlas para poder tratarlas con rapidez.

Se ha demostrado que la aplicación de desmopresina es inocua y eficaz en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Gleicher N. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2000;pp:506-8.
- Mejía Domínguez A. Síndromes histiocíticos en pediatría. Criterios de clasificación y avances en la histiocitosis de células de Langerhans. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54(1):59-64.
- Videgaray F, Martínez M, Maldonado P. Histiocitosis de células de Langerhans y tuberculosis pulmonar, ¿asociación fortuita? Presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002;47(1):38-43.
- Cortés Vera SL. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. *MedUNAB* 2002;5(14):95-99.
- Vizcaya M, Urdaeta L, Ascano A. Histiocitosis X o de células de Langerhans. A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol* 2005;17(2):103-6.
- Gómez Llata S, Padrón Salazar N, González Hernández FJ. Histiocitosis de las células de Langerhans en un paciente lactante menor: reporte de un caso. *Rev Hosp Jua Mex* 2005;72(3):131-4.
- Granados Sandoval E, Rocha Abrica J, Lázaro Vargas N. Histiocitosis X. Presentación de un caso con extensión multisistémica. *An Radiol Mex* 2005;4(1):61-65.
- Behrman R, Kliegman R. *Nelson Textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: Saunders, 2000;pp:1570-2.
- Zapata Tarrés M, Leal Leal C, Rodríguez Jurado R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños en el Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60(1):70-78.
- Bourlon Cuéllar R, Sandia Zerpa MA. Linfocitosis hemofagocítica: a propósito de un caso. *Med Int Mex* 2005;21(6):481-5.
- Hennawy A, Bassi T, Korandia N. Transient gestational diabetes insipidus: report of two cases and review of pathology and treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:349-52.
- Hanson S, Powrie R, Larson L. Diabetes insipidus in pregnancy: A treatable cause of oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1997;89:816-7.
- Barbey F, Bonny O, Rothuizen L. Pregnant women with de novo polyuria-polydipsia and elevated liver enzymes. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2193-6.
- Siristatidis C, Salamalekis E, Iakovidou H. Three cases of diabetes insipidus complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;16:61-63.
- Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz E. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;(31):873-92.
- Brewster U, Hayslett J. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1173-6.
- Sherer D, Cutler J, Santoso P. Severe hypernatremia after cesarean delivery secondary to transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1166-8.
- Valdés Carrillo R, Fernández Alech R, Valladares Hernández M. Afecciones hipofisiarias durante la gestación: un seguimiento de cinco años. *Rev Cienc Med Pinar* 2005;8(2).
- Creasy R, Resnik R. *Maternal-fetal medicine principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:1093-4.
- Mendoza Morfín F, Cárdenas Tirado H, Montero González P. Tratamiento con tabletas de desmopresina a pacientes con diabetes insípida central. *Cir Cir* 2002;70:93-97.
- Lynn M, Pasquale J. External causes of metabolic disorders. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:827-41.
- Dreyfus M, Lehmann M, Schellenger. *Pathologic endocrinie Cne et grossesse*. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie/Obstétrique* SO48C10. 1996;pp:10-11.

*Problemas deontológicos y éticos en ginecología**

Por el Dr. Benjamín BANDERA

Estimados Compañeros:

Antes de principiar el desarrollo del tema que me ha sido asignado, creo necesario justificar mi presencia ante ustedes y responder a una pregunta que seguramente se habrán hecho: ¿por qué no se designó a un ginecólogo o a un obstetra para esta conferencia? Esta misma cuestión formulé cuando me invitaron y a pesar de las razones que se me expusieron, y que voy a transcribir a ustedes, quizá no hubiera aceptado, de no mediar la insistencia de mi Maestro, el Dr. ROSENDO AMOR, Jefe de Ginecología de este Curso, a quien me resultaría penoso dar una negativa, por la grandísima consideración y estima que me merece.

Se me dijo: conviene que el tema sea tratado con un criterio de médico general, más que de especialista, para que la visión del problema sea más amplia. Además, usted desde su banquillo de Anestesiista, ha sido testigo imparcial en numerosos casos y se ha podido dar cuenta de las consecuencias que en la vida de las enfermas, ha ocasionado la conducta del ginecólogo y por último, ha llegado usted a una edad en que el juicio es sereno, la apreciación equitativa y el criterio se ha formado a base de experiencia, éxitos y fracasos, alegrías y dolores.

De esta manera se me convenció para que viniera hoy, ante ustedes, a tratar de difíciles problemas y si a pesar de mi buena voluntad no lo lograre, habrá que pensar que la elección fue equivocada y que las razones aducidas no tuvieron la fuerza que aparentaban y habremos de compartir la responsabilidad del fracaso, el maestro Amor, por haberme invitado y yo por aceptar una tarea superior a mis fuerzas.

Como no existe en nuestros estudios una clase de Deontología Médica, nada nos llama la atención sobre esta materia y sólo al llegar al estudio de la Obstetri-

cia, se nos presentan algunos problemas que deben resolverse apoyados en los principios fundamentales de dicha materia. Pensamos entonces que existe un cuerpo de doctrina al que hay que acudir para basar nuestra conducta y que seguramente es necesario conocerlo, pero que quizás más adelante, tendremos tiempo para estudiarlo y empezamos nuestro ejercicio profesional y hasta que se nos presenta un caso o entablamos una discusión, la referida materia vuelve a nuestra memoria, vagamente, sin que podamos conocer sus fundamentos, sus límites, sus alcances. Sin embargo, la deontología, palabra derivada de dos raíces griegas, deber y tratado, se refiere, principalmente, a los deberes morales del médico, para sus pacientes, para sus compañeros, para la sociedad y para sí mismo. Se fundamenta en principios filosóficos y su conocimiento es indispensable, porque no basta el buen juicio, ni la intención honrada para guiarnos, sino que es necesario conocer las reglas que dicta en cada caso, en algunas ocasiones en abierta pugna con lo que se piensa acertado. A mi entender, una Moral que no se asienta en principios religiosos, sólo tiene bases cambiables y de poca solidez y si no fuera católico, buscaría apoyar mi criterio moral en lo que enseña esta Religión, porque sé que todas las leyes que dicta, además de tener un fundamento invariable, están formando un todo congruente y han sido pensadas, meditadas y discutidas por personas con una preparación excepcional y después de minucioso estudio. Además, al resolver los problemas de moral de acuerdo con los principios católicos, me pondría de acuerdo con las ideas de la inmensa mayoría de mis clientes, quienes seguramente aceptarán consejos basados en principios religiosos que ellos profesan y no con fundamentos extraños.

Ante la imposibilidad de agotar el tema y considerarlo en todos sus múltiples y variados aspectos, he decidido tocar solamente tres puntos: I. El secreto

* Tomado de Ginecología y Obstetricia de México 1952;VII:141-150.

profesional para el ginecólogo y el obstetra, II. Los errores en que pueden incurrir como cirujanos y III. Los errores que pueden cometer como consejeros.

I. EL SECRETO PROFESIONAL PARA EL GINECÓLOGO Y EL OBSTETRA

Este importante capítulo de la conducta médica adquiere para la especialidad que ustedes practican, características muy dignas de señalarse. En primer término, se tomará en cuenta el trato diario con mujeres y ese repetido intervenir en los problemas más íntimos en un espíritu lleno de complejidades, de contradicciones, sensible a veces hasta la exageración, con reacciones inesperadas, con pasiones intensas, debe crear en el médico de señoras, un cierto número de cualidades, que si bien es cierto se encuentran en la mayoría de los médicos que tratan enfermos, en el caso particular, se aumentan y afinan. El ginecólogo deberá aumentar su espíritu observador, no sólo en su paciente, sino en sus familiares y en el medio en que ésta se desarrolla y abarcará, además del aspecto médico, el social y el sentimental. Si la discreción es indispensable en el trato de todo enfermo, si se trata de señoras que con frecuencia exageran, comprenden parcialmente las explicaciones y en ocasiones las tuercen o disfrazan, según su interés, la reserva del especialista debe ser estricta y sus palabras pesarse una por una, ya que pueden ser el objeto de una pequeña tragedia íntima o bien la base para alterar la paz de un hogar. Si una paciente comprende o cree comprender en las palabras del médico, que su marido es responsable de su estado –enfermedad, esterilidad– se le proporcionan armas que esgrimirá en su casa, muchas veces reforzadas por la intervención materna, sembrando en un hogar una situación cuyas consecuencias no siempre se pueden medir. Revístase el especialista de señoras de una prudente reserva; observe, mida sus palabras, que más veces tendrá que lamentar el haber hablado que el haber callado.

Dos ejemplos ilustrarán los anteriores conceptos: se opera una mujer casada de un cuadro agudo abdominal y el cirujano informa al esposo de la enferma al terminar la operación: encontré un embarazo extrauterino. Sorpresa e indignación. El esposo tenía varios meses de ausencia conyugal.

Un matrimonio se presenta a consultar a un médico por el estado de embarazo de la señora. Después de la exploración y basado en el tamaño del útero, más que en los datos de interrogatorio que se olvidan en el momento, el especialista expresa su opinión de que se trata de un embarazo de seis meses aproximadamente. El marido se levanta indignado y colérico; tenían tres meses de casados.

En uno y en otros casos, la discreción y la prudencia habrían evitado esas desagradables y violentas situaciones.

El secreto profesional para ustedes no es siempre el contrato tácito entre médico y cliente, el secreto confiado que llaman los autores, aquí intervienen otros elementos, el marido, en la mayoría de las veces y los padres, en ciertas ocasiones.

¿Tiene el esposo derecho a conocer el estado patológico de su cónyuge y las operaciones que se le practican? Si la enferma pide secreto expresamente, NO. Cuando además de no mediar esta condición, la consulta se hace en común y el acuerdo reina entre los cónyuges, SÍ. Si la enferma consulta al médico sin su marido, pide la operación y se le explican las consecuencias que de ella pueden surgir, tales como mutilaciones, pídalele, expresamente, la autorización para dar a conocer al esposo la magnitud de la intervención y según la respuesta, el médico normará su conducta, pero aun en caso de petición de reserva, procúrese convencer a la enferma de la conveniencia de que su marido conozca su padecimiento o estado post-operatorio, pero en caso de negativa formal; motivada por prejuicios masculinos o que puedan comprometer la paz del matrimonio, esquivese la respuesta categórica, aplácese el resultado final, dejando que el tiempo amengüe la situación aguda. Hay hombres para quienes la idea de convivir con una mujer mutilada, sea por la imposibilidad de tener hijos o simplemente por que sus relaciones sexuales les parezcan anormales, les parece absurda y prefieren buscar en amores ilícitos lo que en su propio hogar creen haber perdido, abandonando a una infeliz, que por un padecimiento al que fue totalmente ajena y deseosa de conservar vida y salud, sufre primeramente una operación y después el desvío de su esposo. Nunca contribuyamos con nuestras palabras a provocar tales situaciones, sino

por el contrario, a atenuar la gravedad de la situación, como se ha dicho antes.

Hay, por el contrario, el caso de una esposa que pide saber si su marido es la causa del mal que padece y aunque no tengamos la petición expresa de callar, el secreto natural nos obliga e invocaremos diversos medios de contagio y de ser posible y con la mayor reserva, en conversación privada con el causante de los males, le haremos las explicaciones necesarias y le demostraremos la responsabilidad en que ha incurrido. Los tratamientos modernos de los estados infecto-contagiosos han disminuido la importancia de estas situaciones, que en un tiempo alcanzaron serios caracteres.

¿Tenemos la obligación de decir a la persona que nos consulta toda la verdad de su padecimiento, cuando se trate de enfermedades tales como el cáncer? La respuesta no puede ser categórica. Habrá casos en que el conocimiento de una neoplasia maligna puede producir una crisis tremenda en una mujer y resulta una crueldad, por un alarde de franqueza, hundir a una enferma en la desesperación, pero por otra parte, sería igualmente indebido dejarla con un mal que puede hacer progresos y que necesita de tratamiento rápido y enérgico. Aquí se requiere toda la prudencia del especialista para valorar las reacciones de su paciente, para pedir una dilación que no la perjudique, nuevos análisis, tratamiento corto de prueba, para ganar tiempo y tratar de preparar el ánimo de la enferma. Esto en el caso de personas que no tengan a su lado a otra capaz de soportar la noticia y de ayudar, con igual discreción, a encaminarla hacia la terapéutica debida y habrá veces en que la ocultación sea completa y quede entre el médico y los parientes más íntimos, bajo la forma de un secreto.

Los padres que llevan a consultar a su hija, que suponen doncella y que tiene un embarazo, ¿tienen derecho a saber su verdadero estado? Solamente que lo autorice la paciente. En caso de negativa, se tratará de convencerla de lo inútil de la ocultación, haciéndole ver que toda falta tiene su sanción y que la que ella cometió ha llegado la hora de comenzar a expiarla, pero ante la negativa formal, el médico no podrá revelar el secreto y su tacto sabrá encontrar una respuesta que satisfaga, sin faltar a su secreto y sin falsear la verdad.

El caso es semejante al de un ama de casa que lleva a una sirvienta con una enfermedad infecto-contagiosa o un embarazo. El médico hablará a solas con la enferma, haciéndole ver las consecuencias que su estado puede ocasionar en el seno de la familia y advirtiéndole que es necesario que su cure o se separe y que él lo advertirá así a sus patrones y solamente ante la negativa formal, guardará reserva, aunque aconsejando el retiro de la sirvienta, para poder seguir un tratamiento adecuado, pongamos por ejemplo.

He aquí unos cuantos casos en que el secreto profesional desempeña un importante papel, pero es necesario reflexionar que en la actual organización de la Medicina, la confidencia hecha al médico en su gabinete de consulta pasa después al laboratorio, donde un personal secundario, químicas, biólogas, secretarias, toma conocimiento de aquel hecho y posteriormente, en la sala de operaciones, ayudantes, anestesistas, enfermeras, se percatan de estados que deben permanecer ocultos. Es claro que todas estas personas están obligadas al secreto, pero es necesario también que sus respectivos superiores las eduquen en esa discreción, porque si bien es cierto que a las enfermeras sí se les habla de ello en su carrera, a las empleadas que no tienen ninguna preparación, es deber del médico a cuyo servicio están, el instruirlas acerca de la obligación que tienen, la falta moral en que pueden incurrir y hasta las sanciones legales aplicables a los transgresores del secreto profesional.

II. LOS ERRORES EN QUE PUEDE INCURRIR UN GINECÓLOGO COMO CIRUJANO

En este capítulo, como en el siguiente, expongo a ustedes mi criterio sin pretender imponerlo; presento mis razones que para algunos serán válidas y para otros deleznable; de todos modos, es mejor tener una norma, que no variar en cada caso y puedo asegurar a ustedes con toda honradez, que la que voy a exponerles, me ha servido siempre, sin que haya tenido motivos para modificarla o cambiarla, sino por el contrario, afirmándola más y más a medida que los años han pasado. Es por esto que no deberá extrañar a ustedes que resuelva las cuestiones que presento con un criterio católico.

Falta a sus deberes morales el ginecólogo que mutila a la mujer de sus órganos genitales esenciales, sin un motivo justo. En los principios de mi carrera, cuando la Ginecología empezaba su gran época de desarrollo, algunos cirujanos poco se preocupaban de las consecuencias de sus operaciones y sacrificaban a su rapidez o a su seguridad, la función genital de sus enfermas. No quiero con esto hacer un cargo de inmoralidad a esos ginecólogos, ni tampoco que se haga una generalización injusta. Aun no se tenía el conocimiento completo de todos los trastornos de las mutilaciones y se evitaban las operaciones largas, de pronóstico casi siempre fatal, por la falta de elementos para combatir el choque, en el trans y en el post-operatorio, además de las posibilidades de infección, con las terribles secuelas que esto significaba. En la actualidad el panorama es muy otro y el criterio también. La ginecología se hace cada vez menos mutilante y se conservan, como preciosos tesoros, fragmentos de ovarios capaces de dar una reducida función o segmentos de trompas susceptibles de llenar su cometido. A pesar de esto, no creo inútil insistir ante ustedes, para que al planear una operación y sobre todo en el momento operatorio, tan lleno de sorpresas, la idea directiva, firme y arraigada, sea la de respetar los órganos en su mayor integridad y solamente ante un deber deontológico, es decir, ante un callejón con una sola salida, mutilar para evitar mayores males o para salvar la vida.

La histerectomía total por neoplasia maligna en útero grávido puede practicarse, apoyándose en el principio oral de que el único medio de curar esa enfermedad es la mutilación, el objeto del acto es bueno, curar a una enferma o por lo menos prolongarle la vida y si como consecuencia trae la muerte del feto, es necesario considerar que ese no es el fin que se proponía, difiriendo fundamentalmente del aborto, en que como medio para curar un padecimiento, se ataca la vida del producto. En el caso de la histerectomía, el embarazo es ajeno a la neoplasia maligna y no se trata de curar a ésta con la supresión del estado, sino que resulta, como lamentable consecuencia del único procedimiento conocido para curar dicho padecimiento y de no emplearlo, las consecuencias serían fatales. Si en el momento en que se decida la intervención el producto se acerca al término de su viabilidad, se esperará lo

indispensable para que viva, pero si por el contrario, la decisión se toma en los primeros meses, se procederá como queda indicado. Estas consideraciones tienen igual aplicación tratándose de agentes físicos.

Un problema que se presenta con frecuencia al ginecólogo es el de la ligadura y sección de las trompas para buscar la esterilidad en la mujer. Esta operación, según el criterio de la Iglesia Católica, que es el mío, es indebida, sin que haya ni circunstancia ni persona capaz de autorizarla. Examinemos brevemente la cuestión: si reflexionamos un poco, veremos que los hombres padecemos multitud de preocupaciones por el futuro, tenemos lo que podríamos llamar "el mal del futuro". Nos abstenemos de ciertos alimentos para evitar que nos hagan daño; nos ajustamos a ciertas normas para evitar el desarrollo de ulteriores enfermedades; restringimos nuestra conducta no sea que nos traiga consecuencias indeseables; hacemos planes para años adelante, como si tuviéramos la seguridad de que los acontecimientos seguirán el camino que nosotros deseamos, sin tener en cuenta multitud de circunstancias desconocidas o fortuitas, que tuercen por completo nuestros proyectos. Estamos constantemente edificando sobre algo tan deleznable y desconocido como es el futuro y basándonos en esa incógnita, pretendemos justificar nuestra conducta presente.

Con esa idea esterilizamos a una mujer, porque un nuevo embarazo le va a ser fatal y afirmamos con una seguridad completa, que va a haber un nuevo embarazo y que este ha de tener consecuencias fatales, dos hechos que pueden no presentarse, porque no es inevitable que haya una nueva gestación, ni tampoco que esta sea como las anteriores. Creo que todos ustedes tendrán uno o varios casos, que contrariando todas las predicciones, se han presentando en forma totalmente distinta e inesperada y por un hecho que suponemos probable, actuamos con otro que sí es real y definitivo, la esterilización, con las consecuencias que puede traer, no sólo en la función genital, sino en las relaciones matrimoniales y en los estados psicológicos que determina en los hogares. Es más lógico acudir a otros medios, si no tan seguros por lo menos capaces de alejar la fecundación o de evitarla y completamente lícitos. Si se trata de bucear en el más allá, no veo la razón de hacerlo sólo en el

sentido fatalista y así podríamos decir del futuro de una mujer a quien se supone víctima de un nuevo embarazo, si ese hijo va a ser un sabio, un conductor de hombres, de quien van a recibir beneficios multitud de seres ¿no estaremos en un error al evitar su llegada, aunque esta sea al precio de la vida de su madre? Pero dejemos estas fantasías, hagamos cálculos sensatos de probabilidades y dejemos que el tiempo nos vaya presentando la única verdad, la de los hechos actuales. En un gran número de casos, los motivos por los que se reclama una esterilización, no son graves, familias numerosas, partos difíciles, mala salud de la madre, que pueden resolverse por diversos medios, apelando al final, a un método anticonceptivo legítimo, antes de llegar a una situación que en no pocos casos, es objeto de lamentaciones al palpar lo irremediable del estado que determina.

Por último, hablemos del aborto. Hace años, cada vez que en el seno de una sociedad científica, en un congreso médico o en una simple conversación se trataba de este tema, los bandos se dividían entre partidarios y enemigos y unos y otros se atacaban con argumentos, estadísticas, citas de autores, sofismas, burlas, para que al final quedaran cada uno en su sitio, sin haberse podido convencer. Por fortuna, el tiempo, el material estadístico acumulado, el deseo juicioso de penetrar a fondo en el asunto sin prejuicios, han hecho que el tema quede en la actualidad resuelto. Científicamente no hay condición patológica de la madre que justifique el aborto, como tampoco la hay desde el punto de vista moral. Después de que se vio que las tuberculosas morían en mayor número después del aborto que dejándolas seguir su embarazo, los partidarios del método se refugiaron en las cardíacas y en los vómitos incorregibles; ni en una ni en otra de estas entidades, se ha podido demostrar la ventaja del procedimiento, antes al contrario se ha visto que en vez de hacer bien, perjudican, por lo que creo, que en la actualidad, ningún médico, digno de tal nombre, puede proponer un aborto mal llamado terapéutico, justificándose así la conducta abstencionista que repugnaba salvar una vida a costa de la de un ser indefenso e inocente. "El aborto honoris causa", como le llama el código, no es tampoco justificable y el convencimiento por toda clase de argumentos, la invocación al buen juicio, el consejo honrado leal,

podrá llevar la calma a un espíritu angustiado y el instinto materno completará la obra.

Fuera de estos reductos. que son los últimos que han caído, no quedan sino los abortos criminales. El ensayo gigantesco que se hizo en Rusia y que por las consecuencias funestas que causó tuvo que abandonarse, es el mejor argumento en contra del método, practicado con todas las precauciones de una operación quirúrgica. Por desgracia, en el momento actual, en que toda inmoralidad fructifica, en que el ansia de placeres y la irresponsabilidad lo definen, no pueden faltar ni infelices mujeres que busquen librarse de una maternidad que es una carga o un oprobio, ni médicos y enfermeras, quizás más infelices que sus clientes, que olvidándose de la dignidad de su misión o sacrificándola por vil interés, se preste a ejecutar tan sucias maniobras, sancionadas por la ley y reprobadas por la dignidad y la moral.

III. LOS ERRORES EN QUE PUEDEN INCURRIR EL GINECÓLOGO Y EL OBSTETRA COMO CONSEJEROS

No siempre van a sus consultorios las mujeres por una receta para curar un mal físico, muchas otras van en busca de un consejo y si en ocasiones, la curación de una enfermedad es difícil, la resolución de los problemas que someten al especialista, supera en dificultad y se necesita el buen juicio, la prudencia, la experiencia del médico, para poder, primeramente, darse cuenta exacta de los términos del problema, dictar una solución justa y si ésta choca con las ideas o los sentimientos de la consultante, saber convencerla con argumentos variados, buscando aquellos puntos que le sean más sensibles. Es aquí donde el médico tiene un papel único, que sólo se le puede comparar al del sacerdote. La mujer le revela sus mayores intimidades, la que quizás ni a su propia madre se ha atrevido a decir ante esa confesión, que a veces la humilla, da la prueba mayor de confianza al ginecólogo ante quien la deposita y éste tiene que responder a esa confianza y pensar en su resolución, que en no pocas veces, va a decidir la suerte de un hogar. Por eso es necesario, señores ginecólogos y obstetras, que se empapen bien en estas cuestiones morales, para que sepan resolverlas con el acierto necesario y así como

estudian los textos científicos, lean y recapaciten los autores que se ocupan de estos temas. El papel del ginecólogo como consejero es mucho más arduo y difícil que como cirujano.

Larga sería la serie de cuestiones que pueden presentársele a un especialista, por lo que sólo trataré la más usual. Le daré el primer término a la limitación de la natalidad y los métodos anticonceptivos. No son muchas las situaciones en que se reclama, con toda justificación, disminuir o detener el número de hijos en un matrimonio. Las más de las veces son motivos de comodidad, de supuestos riesgos, de temores infundados del futuro, en suma, de tratar de evitar las consecuencias naturales que acarrea el matrimonio. A mi entender, la consideración fundamental que hay que hacer a estos esposos, con frecuencia jóvenes, es que la constitución de una familia es cosa seria y que implica numerosos sacrificios, como todo aquello que tiene una función trascendental y que el pretender encontrar en la unión de dos seres, solamente momentos placenteros, es grave error y que su misión, muy alta por cierto, consiste en formar una familia, escasa o numerosa, educarla y hacer de ella elementos útiles y motivos de orgullo y satisfacción para los que supieron constituirla. Bajo esa base se podrán resolver muchos problemas, pero quedan otros que sí merecen que el médico les aconseje.

No existe ninguna práctica anticoncepcional admitida por la moral, con excepción de la continencia, periódica o definitiva.

El matrimonio tiene como fin principal y esencial, aunque no exclusivo, la propagación del género humano y realiza este fin por el acto sexual, efectuado normalmente; por lo tanto, todo cuanto antes, durante o después del acto conyugal, impide directamente la fecundación, apartando voluntariamente de su fin esencial las relaciones íntimas, desviando de su término final un acto que por su esencia ha de ser vivificador y destinando a la esterilidad lo que la naturaleza ha destinado a la fecundidad, no puede menos que ser una falta grave contra la naturaleza y una falta inexcusable. Es falta por el desorden que entraña; muy grave, porque la materia es de suma importancia y contra la naturaleza; porque se aparta de su fin y destina al mero placer individual una acción en beneficio de la especie.

Los esposos, de común acuerdo, pueden abstenerse del uso del matrimonio por un tiempo más o menos largo o escoger determinadas épocas que se consideran menos favorables para la concepción (G. Payen. *Deontología Médica*. Barcelona, 1944). Esto tiene el siguiente fundamento: Toda acción realizada por el hombre se dirige naturalmente a un término inmediato que le comunica su valor moral específico y que se llama objeto. A este término se puede llegar por medios buenos, malos o indiferentes. Ahora bien, la continencia periódica realizada como medio anticoncepcional por motivo serio, enfermedad de la madre, graves dificultades económicas, algunos aspectos de la herencia, es un objeto moral, porque evita males y se realiza por medios buenos, porque el acto conyugal se practica sin viciarlo. Estos son los fundamentos que nos hacen aceptar el método de Ogino y Knaus como ajustado a los preceptos morales, pero debemos tener en cuenta, como con tanta razón lo ha hecho observar el Sumo Pontífice en reciente alocución dirigida a un grupo de Parteras, que no se abuse de este recurso por motivos fútiles y sólo se reserve para aquellos casos en los que un embarazo pueda tener serias consecuencias para la salud de la madre, o las malas condiciones económicas de la familia, madres que trabajan para completar el presupuesto, o algunos otros problemas de índole especial, siempre que se sometan al juicio de persona sensata y experimentada.

Como el método tiene fallas y se necesita un cuidado extremo para fijar las fechas de infecundidad en cada caso, si se trata de un estado grave de la esposa que se vería seriamente comprometida en otro embarazo, no queda sino la abstención, previo acuerdo mutuo, pudiendo negarse la mujer, cuando su vida está amenazada, a cumplir con sus deberes matrimoniales, único caso en que esto se autoriza y si voluntariamente se presta a sabiendas del peligro que corre, su sacrificio es heroico. Ante una situación semejante, se planteará a los cónyuges el problema en toda su cruel realidad, el sacrificio de la abstención o la pérdida de la esposa. Por fortuna estos casos son excepcionales.

En estos últimos tiempos ha surgido un método totalmente opuesto al que acabamos de tratar en sus finalidades, me refiero a la fecundación artificial, objeto de discusiones y trabajos en su favor y en su

contra. No es este el sitio adecuado para dar una amplia exposición sobre las consecuencias que puede acarrear y nos apartaría por completo del objeto de esta plática, por esto me contentaré con decir que sólo puede admitirse, entre dos esposos, después de realizada una cópula normal y recogiendo el semen de la vagina para llevarlo al interior del cuello. La punción del testículo del esposo y el depósito en el cuello del líquido obtenido, tampoco se permite por contraria al acta normal. Igual prohibición para el acto sexual realizado con preservativo, para después tomar de éste el líquido para inyectar en el cuello.

Con respecto a la fecundación tomado el espermatozoides de un donador indiferente, es tan artificial, tan alejada, desde el principio al fin, de los medios naturales, que me parece un procedimiento aplicable en la veterinaria, pero no en el hombre. La sana moral lo proscribió definitivamente.

Si el marido es completamente estéril, no queda ningún recurso que no sean los consejos, el convencimiento de la posibilidad de una vida regular sin hijos o la adopción.

Hay otros problemas mixtos, con parte científica y terapéutica y parte moral, tales como la frigidez y la dispareunia, de los que creo que no debo ocuparme por ese doble carácter, pero sí quiero tocar, aunque sea brevemente, el de las relaciones de los ginecólogos y obstetras entre sí. Este no es un problema especial y puede generalizarse a todos los médicos y el único carácter que pudiera distinguirlo es que las señoras que se enteran de diferencias o censuras entre dos especialistas, son, por lo general, indiscretas y se encargan de propagar los errores cometidos, poniendo muchas veces de su cosecha, uno que otro detalle. Todos estamos sujetos a errores y fracasos, pese a nuestra buena voluntad y nuestros conocimientos y estos errores y estos fracasos van a pasar por los consultorios de otros compañeros, lo mismo que ustedes van a recibir a las que salieron disgustadas por un diagnóstico equivocado o por una operación de resultado poco satisfactorio. Ante una situación así, pensemos cuando se nos venga a manifestar –y a veces con qué saña– el error de un compañero, que quizás en esos mismos momentos, otra enferma quejosa de nosotros, nos exhibe como ignorantes, torpes o malvados y así como nosotros desearíamos que nos excusaran o

por la menos, comprendieran nuestra equivocación, hagámoslo, atenuando la falta cometida, si es que la hubo y sin aumentar la mala voluntad que se ha formado contra un colega. No hay que olvidar que estamos ante gente observadora y que una sonrisa o cierta inclinación de cabeza al leer una receta o un informe operatorio, son bastante para aumentar el mal concepto que se está formando sobre la capacidad o la honradez de otro médico.

Todos los problemas morales del ginecólogo y del obstetra son muy numerosos y si de cada uno de ellos hubiera dado el fundamento moral y las aplicaciones prácticas, no hubiera bastado el tiempo que se me asignó. Es materia que podría ocupar un curso completo en un programa de estudios médicos y por eso es que los he tratado en forma sencilla y abarcando solamente los aspectos más frecuentes y de mayor interés. Me siento incompleto; las lagunas que dejo me desagradan y mi mayor deseo consistiría en que por lo menos hubiera despertado en algunos de ustedes el deseo de ahondar estos problemas y dedicarles mayor atención. La actitud de los organizadores de este curso es plausible y muy digna de alabanza. Creo que es la primera vez que en una serie de lecciones, como las que acaban de recibir, se tiene en cuenta el problema moral, considerando con entera justicia, que si los conocimientos, la práctica de la especialidad, la habilidad quirúrgica son muy necesarios, no lo es menos y de esta manera se completa la personalidad del especialista, un sólido fundamento moral y un criterio bien orientado. Si un diagnóstico exacto y una terapéutica bien dirigida devuelven la salud a un cuerpo, llenando de satisfacción al autor de esta obra, es seguro que su contento será más íntimo y más intenso, cuando con sus consejos haya devuelto la paz a espíritus angustiados y la calma se restablece en una familia, perturbada por la duda o agitada por el error.

Actualmente, “al lado de los que conocen a fondo sus deberes y de los que prefieren ignorarlos para no caer en la tentación de cumplirlos, existe la gran multitud de los que los conocen poco y desean conocerlos mejor”; (Payen, Op. cit.) a este grupo que debe de tener entre ustedes algunos representantes, me dirijo especialmente, con la seguridad de que habrán oído con interés mis palabras y que les habrá despertado

el deseo de conocer más completa y profundamente todas estas importantes cuestiones.

Al agradecer a ustedes la atención con que me han escuchado, quisiera, si esa plática no les ha satisfecho, asegurarles que hice cuanto pude y si esto fue poco, todo espíritu generoso se mueve benignamente, al mirar un esfuerzo, aunque este no llegue a la meta

deseada. El tema largo y difícil; mi capacidad corta. Sólo queda invocar el juicio benigno de mis amables oyentes.

México, 3 de mayo de 1952.

Dr. Benjamín Bandera.