



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 75, número 3, marzo 2007

CONTENIDO

EDITORIAL

119 Carlos Fernández del Castillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 121 **Implicación clínica y frecuencia del hallazgo incidental de endometriosis durante la captura ovular**
Julián Ruiz Anguas, Esperanza Carballo Mondragón, Everardo Anta Jaen, Leonor Durán Monterrosas, Alberto Kably Ambe
- 127 **Eficacia de los estrógenos por vía nasal y oral en el síndrome climatérico**
Gabriela Liliana Romano Lagunas, Juan Miranda Murillo, Alfonso A. Vázquez López, Fausto Coronel Cruz, Patricio Guerra Ulloa
- 133 **Una explicación de los síntomas de depresión y ansiedad en mujeres estériles**
Jorge Carreño Meléndez, Francisco Morales Carmona, Claudia Sánchez Bravo, Consuelo Henales Almaraz, José Gabriel Espíndola Hernández
- 142 **Apéndice preauricular: prevalencia, características clínicas y factores de riesgo materno**
J. Jesús Pérez Molina, Mireya Robledo Aceves, Jorge Román Corona Rivera, Noé Alfaro Alfaro, Juan Francisco Castro Hernández

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 148 **Mecanismo de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico**
Carlos G. Galindo García, María de Jesús Vega Arias, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala
- 155 **Operación de Burch: experiencia a 45 años de historia**
Juan Carlos Avilez Cevalco, Esther Silvia Rodríguez Colorado, Laura Escobar del Barco, Carlos Ramírez Isarraraz

CASOS CLÍNICOS

- 164 **Hematoma mamario recidivante posterior a la biopsia por aspiración con aguja delgada en un angiosarcoma**
Carlos Manuel Ortiz Mendoza
- 168 **Osificación endometrial: comunicación de cuatro casos y revisión bibliográfica**
Roberto Nevarez Bernal, Pablo Vilchis Nava, Alberto Kably Ambe

HACE 55 AÑOS

- 172 **Las pruebas de actividad de las sustancias estrogénicas en la mujer. Aplicación al estudio del etinil-estradiol y del ácido bisdehidrodoisynólico**
J. Varangot

CONTENT

EDITORIAL

119 Carlos Fernández del Castillo

ORIGINAL ARTICLES

- 121 **Clinical implication and frequency of the incidental finding of endometriosis during oocyte retrieval**
Julián Ruiz Anguas, Esperanza Carballo Mondragón, Everardo Anta Jaen, Leonor Durán Monterrosas, Alberto Kably Ambe
- 127 **Effectiveness of nasal vs oral estrogens in the climacteric syndrome**
Gabriela Liliana Romano Lagunas, Juan Miranda Murillo, Alfonso A. Vázquez López, Fausto Coronel Cruz, Patricio Guerra Ulloa
- 133 **An explanation of depression and anxiety symptoms in sterile women**
Jorge Carreño Meléndez, Francisco Morales Carmona, Claudia Sánchez Bravo, Consuelo Henales Almaraz, José Gabriel Espíndola Hernández
- 142 **Preauricular tags: prevalence, clinical characteristics and maternal risk factors**
J. Jesús Pérez Molina, Mireya Robledo Aceves, Jorge Román Corona Rivera, Noé Alfaro Alfaro, Juan Francisco Castro Hernández

REVIEW ARTICLES

- 148 **Mechanism of action of insulin sensitizer agents in the treatment of polycystic ovarian syndrome**
Carlos G. Galindo García, María de Jesús Vega Arias, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala
- 155 **Burch procedure: experience of 45 years of history**
Juan Carlos Avilez Cevalco, Esther Silvia Rodríguez Colorado, Laura Escobar del Barco, Carlos Ramírez Isarraraz

CLINICAL CASES

- 164 **Recurrent breast haematoma after fine needle aspiration biopsy of angiosarcoma**
Carlos Manuel Ortiz Mendoza
- 168 **Endometrial ossification: a report of four cases and literature review**
Roberto Nevarez Bernal, Pablo Vilchis Nava, Alberto Kably Ambe

55 YEARS AGO

- 172 **Tests of estrogenic substances activity in women. Application to the study of etinil-estradiol and of bisdehydrodoisynolic acid**
J. Varangot



CONTENU

CONTEÚDO

EDITORIAL

- 119 Carlos Fernández del Castillo

ARTICLES ORIGINAUX

- 121 Implication clinique et fréquence de la découverte incidente d'endométriose pendant la captation ovulaire
Julián Ruiz Anguas, Esperanza Carballo Mondragón, Everardo Anta Jaen, Leonor Durán Monterosas, Alberto Kably Ambe
- 127 Efficacité du traitement entre œstrogènes par voie nasale et orale dans le syndrome climatérique
Gabriela Liliana Romano Lagunas, Juan Miranda Murillo, Alfonso A. Vázquez López, Fausto Coronel Cruz, Patricio Guerra Ulloa
- 133 Une explication des symptômes de dépression et anxiété chez des femmes stériles
Jorge Carreño Meléndez, Francisco Morales Carmona, Claudia Sánchez Bravo, Consuelo Henales Almaraz, José Gabriel Espíndola Hernández
- 142 Appendice préauriculaire : prévalence, caractéristiques cliniques et facteurs de risque maternel
J. Jesús Pérez Molina, Mireya Robledo Aceves, Jorge Román Corona Rivera, Noé Alfaro Alfaro, Juan Francisco Castro Hernández

ARTICLES DE RÉVISION

- 148 Mécanismes d'action des agents insulino-sensibilisateurs dans le traitement du syndrome d'ovaire polykystique
Carlos G. Galindo García, María de Jesús Vega Arias, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala
- 155 Chirurgie de Burch : expérience à 45 ans d'histoire
Juan Carlos Avilez Cevalco, Esther Silvia Rodríguez Colorado, Laura Escobar del Barco, Carlos Ramírez Isarraraz

CAS CLINIQUES

- 164 Hématome mammaire récidivant postérieur à la biopsie par aspiration avec aiguille mince dans un angiosarcome
Carlos Manuel Ortíz Mendoza
- 168 Ossification endométriale : communication de quatre cas et révision bibliographique
Roberto Nevarez Bernal, Pablo Vilchis Nava, Alberto Kably Ambe

IL Y A 55 ANS

- 172 Les tests d'activité des substances œstrogènes chez la femme. Application à l'étude de l'éthinyl-œstradiol et de l'acide bisdéhydrodoisynolique
J. Varangot

EDITORIAL

- 119 Carlos Fernández del Castillo

ARTIGOS ORIGINAIS

- 121 Implicação clínica e frequência do descobrimento incidental de endometriose durante a captura ovular
Julián Ruiz Anguas, Esperanza Carballo Mondragón, Everardo Anta Jaen, Leonor Durán Monterosas, Alberto Kably Ambe
- 127 Eficácia do manejo entre estrogênios por via nasal e oral no síndrome climatérico
Gabriela Liliana Romano Lagunas, Juan Miranda Murillo, Alfonso A. Vázquez López, Fausto Coronel Cruz, Patricio Guerra Ulloa
- 133 Uma explanação dos sintomas de depressão e ansiedade em mulheres estéreis
Jorge Carreño Meléndez, Francisco Morales Carmona, Claudia Sánchez Bravo, Consuelo Henales Almaraz, José Gabriel Espíndola Hernández
- 142 Apêndice pré auricular: prevalência, características clínicas e fatores de risco materno
J. Jesús Pérez Molina, Mireya Robledo Aceves, Jorge Román Corona Rivera, Noé Alfaro Alfaro, Juan Francisco Castro Hernández

ARTIGOS DE REVISÃO

- 148 Mecanismos de ação dos agentes sensibilizantes de insulina no tratamento do síndrome do ovário policístico
Carlos G. Galindo García, María de Jesús Vega Arias, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala
- 155 Operação de Burch: experiência a 45 anos de história
Juan Carlos Avilez Cevalco, Esther Silvia Rodríguez Colorado, Laura Escobar del Barco, Carlos Ramírez Isarraraz

CASOS CLÍNICOS

- 164 Hematoma mamário recidivante posterior à biopsia por aspiração com agulha fina em um angiosarcoma
Carlos Manuel Ortíz Mendoza
- 168 Ossificação endometrial: comunicação de quatro casos e revisão bibliográfica
Roberto Nevarez Bernal, Pablo Vilchis Nava, Alberto Kably Ambe

HÁ 55 ANOS

- 172 Os testes de atividade das substâncias estrogênicas na mulher. Aplicação ao estudo do etinil-estadiol e do ácido bisdehidrotossynólico
J. Varangot

La endometriosis es una enfermedad que se distingue por la existencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, en el peritoneo y órganos adyacentes.

Se observa en casi 10% de las mujeres en edad reproductiva y entre 20 y 40% en las pacientes con problemas de fertilidad. En el artículo original que alude a este tema se buscó evaluar la frecuencia de endometriosis durante la aspiración folicular, previamente desconocida, y su posible influencia en el pronóstico del procedimiento.

En otro artículo de esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se aporta una explicación de los síntomas de depresión y ansiedad en mujeres estériles. Éste es un aspecto importante que vale la pena analizar incluso para quienes no se dedican estrictamente al tratamiento de pacientes con este problema pero a quienes inicialmente sí se diagnostica. Luego de revisar esta experiencia, el conocimiento del médico puede enriquecerse y reflejarse en mejor atención para sus pacientes.

Un porcentaje importante de mujeres en la etapa del climaterio requiere tratamiento para disminuir los síntomas del hipoestrogenismo y para sentirse mejor. La terapia hormonal es una de las opciones importantes para controlar los síntomas y que desde hace años se prescriben diferentes vías de administración con el propósito de lograr el máximo apego posible a los tratamientos. Aquí se comunican los resultados de un estudio efectuado con 60 pacientes a quienes se les prescribieron estrógenos por vía nasal con el propósito de evaluar su eficacia en comparación con los que se administran por vía oral.

Hace 55 años se publicó en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, y ahora se reproduce

en este número, una contribución del doctor J. Varangot, a propósito de las pruebas de actividad de las sustancias estrogénicas en la mujer: aplicación al estudio del etinil-estradiol y del ácido bisdehidrodoisynólico. Ahí relataba el doctor Varangot que hace 15 años la posología de los estrógenos era sumamente simple, no se utilizaba prácticamente más que el benzoato de estradiol por vía parenteral, del cual se pudieron fijar de un modo aproximado las dosis útiles para obtener un efecto determinado. El ámbito del climaterio, como muchos otros, ha experimentado cambios importantes en un lapso relativamente corto. Seguramente que a los interesados en el estudio de esta etapa de la vida reproductiva de la mujer habrá de resultarles enriquecedora la lectura de este artículo.

Los apéndices preauriculares en la cara son malformaciones congénitas menores, importantes desde el punto de vista estético y porque en algunos casos acompañan a otras deformaciones. Pueden vincularse con diversos síndromes o padecimientos de origen mendeliano, cromosómico, teratogénico o multifactorial. Su frecuencia varía en diferentes regiones geográficas. El trabajo que a este respecto aquí se incluye se realizó con el propósito de identificar la prevalencia del apéndice preauricular como malformación aislada e investigar su relación con algunos antecedentes maternos y con la exposición durante el primer trimestre del embarazo a enfermedades y medicamentos.

Así, pues, este número de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO incluye una variedad amplia de temas que permitirán a los lectores conocer experiencias diferentes y actualizar sus conocimientos.

Dr. Carlos Fernández del Castillo S.

Implicación clínica y frecuencia del hallazgo incidental de endometriosis durante la captura ovular

Julián Ruiz Anguas,* Esperanza Carballo Mondragón,* Everardo Anta Jaen,* Leonor Durán Monterrosas,* Alberto Kably Ambe*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: la endometriosis es una enfermedad que se vincula con malos resultados en programas de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE), pues disminuye las tasas de captura ovular, calidad ovocitaria, implantación y embarazo. Cuando se conoce el diagnóstico, se dará, sobre todo en caso de endometrioma, tratamiento previo (quirúrgico o aspiración del contenido del tumor) al inicio del ciclo de reproducción asistida.

Objetivos: evaluar en qué proporción el hallazgo de endometriosis durante la aspiración folicular, previamente desconocida, incide en el pronóstico del procedimiento, así como establecer su frecuencia.

Material y métodos: revisión retrospectiva de mil expedientes de pacientes que acudieron a captura ovular al Centro Especializado para la Atención de la Mujer entre enero del 2002 y marzo del 2005. La principal indicación fue el factor tubo-peritoneal seguido por el masculino. Del total de aspiraciones, siete coincidieron con material de endometriomas no diagnosticados previamente, y cuyo contenido se aspiró y analizó como fólculo normal.

Resultados: el 0.7% de los casos de aspiración folicular correspondió a pacientes con endometriomas cuyo hallazgo fue incidental al momento de la captura ovular, la calidad de los ovocitos fue de 1.55 (regular). Las tasas fueron: de fertilización, 45%; implantación, 0%, y embarazo, 0%. En pacientes sin endometriosis las tasas fueron de 65, 18 y 35%, respectivamente.

Conclusión: la endometriosis debe tratarse, sobre todo en sus formas graves y cuando hay endometriomas, antes de que la paciente se someta a procedimiento de captura ovular, pues su manifestación, aunque incidental, deteriora de manera importante los resultados de la fertilización *in vitro*.

Palabras clave: endometriosis, endometrioma, fertilización *in vitro*, ovocitos, fertilización, implantación.

ABSTRACT

Background: Endometriosis is a clinical disease that is associated with poor outcomes in *in vitro* fertilization (IVF) programs with a decrease in oocyte retrieval, oocyte quality, implantation and pregnancy rates. When an endometrioma is diagnosed, it is indicated to remove endometrial cysts by laparoscopy or perform an aspiration before the cycle of IVF.

Objectives: To evaluate the effect of endometriosis diagnosed incidentally during oocyte retrieval on the IVF outcome, as well as to establish its frequency.

Material and methods: Retrospective analysis of 1,000 files of patients who underwent to oocyte retrieval between January 2002 and March 2005, in the Centro Especializado para la Atención de la Mujer in Mexico City. Of the total procedures tubal factor was the first indication for IVF and male factor was on second place. Only in seven patients of 1,000 oocyte retrievals was detected the presence of endometriosis fluid instead of follicular fluid.

Results: The prevalence of endometriosis diagnosed incidentally during oocyte retrieval was 0.7%, and the oocyte quality was 1.55 (regular). The fertilization rate for patients with endometriomas was 45% and the implantation and pregnancy rates were zero per cent while the patients without endometriomas the fertilization rate was 65% with an implantation rate of 18% and the pregnancy rate was 35%.

Conclusion: Endometriosis is a disease that must be treated before an IVF cycle in stages III-IV and especially in presence of endometriomas because it could affect negatively IVF outcomes.

Key words: endometriosis, endometrioma, *in vitro* fertilization, retrieved oocytes, fertilization, implantation.

RÉSUMÉ

Antécédents : l'endométriose est une maladie concomitante de fertilisation *in vitro* (FIV-TE), elle diminue les taux de captivité ovulaire, qualité ovocitaire, implantation et grossesse. Lorsqu'on connaît le diagnostic, on essaiera, surtout en cas d'endométriomes, traitement préalable (chirurgical ou aspiration du contenu de la tumeur) avant de commencer le cycle de reproduction assistée.

Objectif : évaluer dans quel mesure la découverte d'endométriose pendant l'aspiration folliculaire, préalablement méconnue, a une incidence sur le pronostic du procédé, ainsi qu'établir sa fréquence.

Matériel et méthodes : révision rétrospective de 1000 dossiers de patientes qui ont assisté à une captation ovulaire au Centre Spécialisé pour l'Attention de la Femme entre janvier 2002 et mars 2005. L'indication principale a été le facteur tubo-péritonéal suivi par le masculin. Du total d'aspirations, sept ont coïncidé avec matériel d'endométriomes non diagnostiqués préalablement, et dont le contenu a été aspiré et analysé comme follicule normal.

Résultats : 0.7% des cas d'aspiration folliculaire ont correspondu à des patientes avec endométriomes dont la découverte a été incidente au moment de la captation ovulaire, la qualité des ovocytes a été de 1.55 (régulier). Les taux ont été : de fertilisation, 45% ; implantation, 0%, et grossesse, 0%. Chez des patientes sans endométriose les taux ont été 65, 18 et 35%, respectivement.

Conclusion : l'endométriose doit être traitée, surtout dans ses formes graves et lorsqu'il y a des endométriomes, avant que la patiente soit soumise à un procédé d'aspiration ovulaire, car sa manifestation, même incidente, provoque détérioration importante dans les résultats de FIV-TE.

Mots-clés : endométriose, endométriome, fertilisation *in vitro*, ovocytes, fertilisation, implantation.

RESUMO

Antecedentes: a endometriose é uma doença concomitante à fertilização *in vitro* (FIV-TE), diminui as taxas de captura ovular, qualidade ovocitária, implantação e gravidez. Quando o diagnóstico se conhece, tentará-se, sobre tudo em caso de endometriomas. Tratamento prévio (cirúrgico ou aspiração do conteúdo do tumor) antes de começar o ciclo de reprodução assistida.

Objetivo: avaliar a proporção na que o descobrimento de endometriose durante aspiração folicular, antes desconhecida, incide sobre o prognóstico do procedimento, além de estabelecer sua frequência.

Material e métodos: revisão retrospectiva de 1000 laudos de pacientes que foram a captura ovular ao Centro Especializado para o Atendimento à Mulher (*Centro Especializado para la Atención de la Mujer*) entre janeiro de 2002 e março de 2005. A principal indicação foi o fator tubo-peritoneal seguido pelo masculino. Do total de aspirações, sete coincidiram com material de endometriomas não diagnosticados previamente, e cujo conteúdo aspirou-se e analisou-se como foliculo normal.

Resultados: 0,7% dos casos de aspiração folicular correspondeu a pacientes com endometriomas cujo descobrimento foi incidental no momento da captura ovular, a qualidade dos ovocitos foi de 1,55 (regular). As taxas foram: de fertilização, 45%; implantação, 0%, e gravidez, 0%. Em pacientes sem endometriose as taxas foram 65, 18 e 35%, respectivamente.

Conclusão: a endometriose deve se tratar, sobre tudo em suas formas graves e quando há endometriomas, antes que a paciente seja submetida ao procedimento de captura ovular, pois sua manifestação, ainda que incidental, causa prejuízo importante nos resultados de FIV-TE.

Palavras chave: endometriose, endometrioma, fertilização *in vitro*, ovocitos, fertilização, implantação.

La endometriosis es una enfermedad que se distingue por la existencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, sobre todo en el ovario y el peritoneo.¹ Se observa en casi 10% de las mujeres en edad reproductiva y entre 20 y 40% si hay problemas de infertilidad.^{1,2}

Los mecanismos mediante los cuales afecta la infertilidad aún son poco claros y a menudo cuestionados.

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

Correspondencia: Dr. Julián Ruiz Anguas. Coordinador clínico de la Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas. Av. Vialidad de la barranca s/n, consultorio 240, colonia Valle de las Palmas, CP 52763, Estado de México. Fax: 5246-9411.

E-mail: drjruiz@prodigy.net.mx

Recibido: abril, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Ruiz AJ, Carballo ME, Anta JE, Durán ML, Kably AA. Implicación clínica y frecuencia del hallazgo incidental de endometriosis durante la captura ovular. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:121-6.

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

Las adherencias pélvicas son la causa más aceptada, por disfunción de las trompas o del ovario,^{2,3} que impiden la liberación de ovocitos o inhiben su captura por la fimbria, así como su transporte.

Existen otros mecanismos propuestos como causantes de infertilidad, entre los que se mencionan los defectos inmunológicos, en los que se ha observado mayor cantidad y actividad linfocitaria, así como de anticuerpos IgG e IgA en el endometrio, que pueden alterar la implantación embrionaria.^{2,4} Varios estudios demostraron que en el peritoneo hay aumento del volumen de líquido peritoneal, así como altas concentraciones de macrófagos activados, prostaglandinas e interleucina 1, factor de necrosis tumoral y proteasas, que impiden la interacción cúmulos-fimbria⁴⁻⁶ y, por lo tanto, la captura ovocitaria.

Se observó que a menudo las mujeres con endometriosis cursan con alteraciones ovulatorias, incluidos el síndrome del folículo luteinizado no roto, la disfunción de la fase lútea, el crecimiento folicular anormal y el hallazgo de picos prematuros de LH;

sin embargo, no hay prueba estadística que valide estos datos.⁴

El efecto de la endometriosis en la infertilidad y los mecanismos implicados son poco claros, aunque se acepta ampliamente que la enfermedad en estadios avanzados (III y IV) reduce la fertilidad, pero no necesariamente en estadios I y II.^{4,7-9} Su tratamiento médico ha demostrado utilidad para disminuir los síntomas, pero no para mejorar la fertilidad.⁴

El tratamiento quirúrgico en estadios I y II (operación ablativa) se relaciona con aumento pequeño pero significativo de las tasas de fecundidad, se informan tasas de embarazo del 17 al 22%,^{10,11} de manera que es elección terapéutica en pacientes con infertilidad.

Otra opción en el manejo de la infertilidad concomitante con endometriosis son las técnicas de reproducción asistida, de baja o alta complejidad, y su elección debe individualizarse para cada paciente, con base en variantes como el estadio de la endometriosis, el tiempo de infertilidad, los factores causantes de la infertilidad, la permeabilidad tubaria, etcétera.

Efectuar inducción de la ovulación o hiperestimulación ovárica controlada, con o sin inseminación intrauterina, ha demostrado aumento en las tasas de embarazo, pues corrige la disfunción ovulatoria y facilita el transporte espermático. Algunos estudios informan tasas del 9 al 12% comparadas con 3 al 6% en pacientes que no recibieron el tratamiento.^{12,13}

Si se compara con otras modalidades terapéuticas para infertilidad, la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE) ofrece mejores tasas de embarazo en pacientes con endometriosis, pues corrige las disfunciones endocrinas y ovulatorias, las alteraciones de la captura ovocitaria que lleva a cabo la fimbria y el transporte de gametos, también puede eliminar los efectos del ambiente peritoneal adverso para gametos y embriones.¹⁴

Algunos estudios aleatorizados han demostrado que la tasa acumulativa de embarazo luego de cuatro ciclos en inseminación intrauterina es cercana al 42%, en comparación con 47% en un solo ciclo de fertilización *in vitro*,^{4,7} por lo que muchos autores recomiendan el ingreso a un programa de FIV-TE como primera opción para pacientes con endometriosis.

A quienes ingresan a este programa se les recomienda tratamiento para reducir al máximo la

endometriosis antes de comenzar la estimulación ovárica controlada.

Aún no se establece el impacto de los endometriomas identificados al momento de la captura ovular, en las tasas de fecundación y embarazo. Algunos autores informan que el hallazgo de quistes endometriósicos disminuye la calidad ovocitaria y, por lo tanto, la calidad embrionaria.^{15,16} Otros estudios no han demostrado que los endometriomas condicionen un efecto dañino sobre los resultados de programas de FIV-TE.^{17,18}

Esto condujo a realizar el presente estudio para evaluar el efecto de los endometriomas identificados incidentalmente en el momento de la captura ovular en la calidad ovocitaria, y las tasas de fertilización y embarazo, en pacientes dentro de un programa de FIV-TE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en el que se analizaron los expedientes de mil pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer de enero del 2002 a marzo del 2005.

Antes de ingresar al programa se evaluó la cavidad uterina (histerosalpingografía), el cultivo vaginal (búsqueda de *Chlamydia* y *Mycoplasma*), FSH, LH y estradiol basales (días dos a tres del ciclo), progesterona, prolactina (días 18 a 21 del ciclo), así como TSH, T3 y T4 de las pacientes. Se hizo espermatobioscopia directa y espermocultivo a su pareja.

En todas las pacientes en quienes se sospechó endometriosis o se observó alguna imagen ultrasonográfica que sugiriera endometrioma, se hizo laparoscopia diagnóstica, quirúrgica o ambas, antes de ingresar al programa de FIV-TE.

El protocolo de estimulación ovárica se efectuó con FSH recombinante (Gonal F, de Serono, o Puregon, de Organon) y la dosis se individualizó conforme a la edad y las concentraciones hormonales basales; el esquema de supresión hipofisaria se hizo con antagonistas de GnRH (Ganirelix, Orgalutran de Serono), mediante esquema multidosis o con agonistas de GnRH (acetato de leuprolide, Lucrin Kitt. de Abbott),

con protocolo largo o stop Lucrin según los criterios y protocolos publicados.¹⁹

Cuando se observaron tres o más folículos mayores de 18 mm se aplicó hCG urinaria para inducir la última madurez ovocitaria, y se programó la captura ovular 36 horas después; la punción folicular se hizo bajo sedación intravenosa con propofol.

Los ovocitos se incubaron en medio P1 (Irving Scientific) con 10% de SSS (Synthetical Serum Substitut[®], Irving Scientific), durante 4 a 6 horas según el estadio de maduración, y se evaluó la calidad ovocitaria. Luego se inseminaron a concentración de 250,000 espermatozoides por mL y se incubaron a 37°C con concentración del 5% de CO₂ y humedad del 99% durante 15 a 17 horas. La verificación de la fertilización se hizo 17 horas después de la inseminación, y se observaron dos pronúcleos. La segmentación se evaluó a las 48 y 72 horas luego de la inseminación, según el protocolo publicado por nuestra clínica,²⁰ y se hizo la transferencia embrionaria tres días después de la captura, con guía ultrasonográfica, mediante catéter Cook Echotip Soft Pass (Cook Co.).

El enriquecimiento de fase lútea se hizo con progesterona intramuscular (cuerpo amarillo inyectable, de laboratorios Hormona) 100 mg cada 12 horas, y se solicitó cuantificación de gonadotropina coriónica humana 14 días después de la transferencia para corroborar embarazo; en el caso positivo se hizo otra determinación a las 48 horas.

Durante el análisis de los expedientes se compararon los resultados de las pacientes a quienes se aspiraron endometriomas de manera incidental con los que señalaban que durante la captura ovocitaria no hubo incidentes.

RESULTADOS

Se evaluaron mil expedientes de pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro* en el periodo comprendido entre enero de 2002 y marzo de 2005, y en las que se llevó a cabo captura ovocitaria.

La edad promedio de las pacientes fue de 36.5 ± 7.6 años. Las indicaciones para ingresar al programa de FIV-TE fueron: factor tubo-peritoneal irreversible, 33%; factor masculino, 32%; factor endocrino ovárico, 17.5%; infertilidad de causa no determinada, 9.5%, y donación de ovocitos, 8% (figura 1).

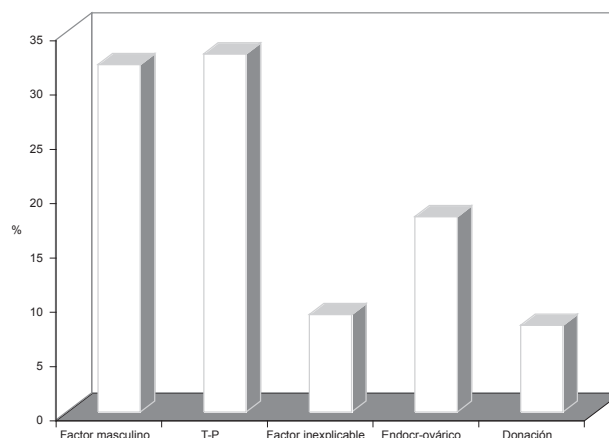


Figura 1. Indicaciones para la FIV-TE.

Masculino: factor masculino; T-P: factor tubo-peritoneal; FI: factor inexplicable; donación: pacientes que ingresaron al programa de donación ovular.

Luego del análisis de los resultados, sólo en siete pacientes se aspiraron endometriomas de manera incidental; durante el seguimiento y la estimulación ovárica éstos se confundieron con cuerpos lúteos o folículos residuales, y su tamaño fue de 10 a 18 mm de diámetro. Cuando se observó que las características del líquido folicular sugerían endometriosis, se colocó el líquido folicular por separado y se hizo lavado del sistema de aspiración con medio HTF antes de continuar la captura ovular.

Al evaluar la calidad ovocitaria se observó que era mejor en las pacientes sin endometriosis ovárica que en quienes se encontró endometrioma (1.55 vs 3.8) (figura 2).

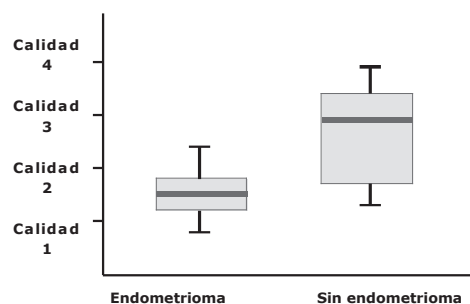


Figura 2. Calidad ovocitaria. n = 1,000.

Las pacientes con endometriosis también tenían menores tasas de fertilización (45 vs. 65%) y su diferencia fue estadísticamente significativa (figura 3).

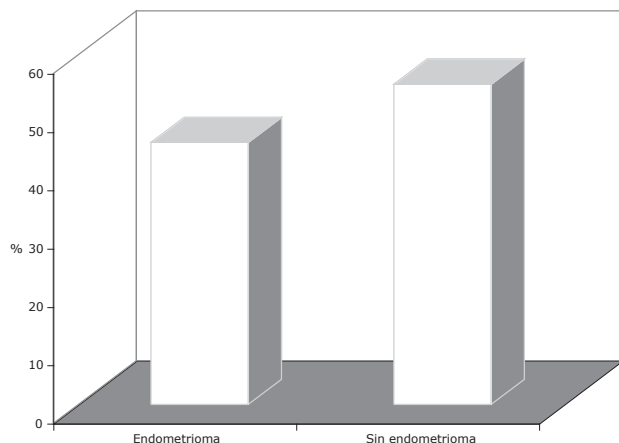


Figura 3. Tasas de fertilización.

Las tasas de implantación y embarazo, al igual que los parámetros previamente analizados, tuvieron diferencias estadísticas importantes, y se observó que en las pacientes en las que se aspiró endometrioma ovárico durante la captura ovular fueron de 0%; en el resto las tasas fueron: de implantación, 18%, y de embarazo, 35% (figuras 4 y 5).

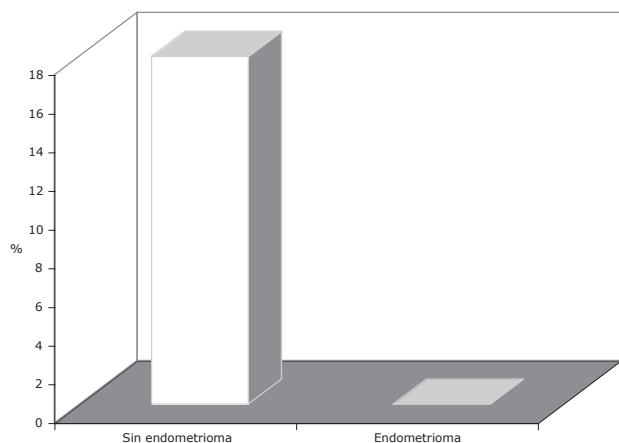


Figura 4. Tasas de implantación.

DISCUSIÓN

La endometriosis es una causa conocida de infertilidad que afecta a gran número de pacientes en edad reproductiva. En la literatura hay informes de que los tratamientos

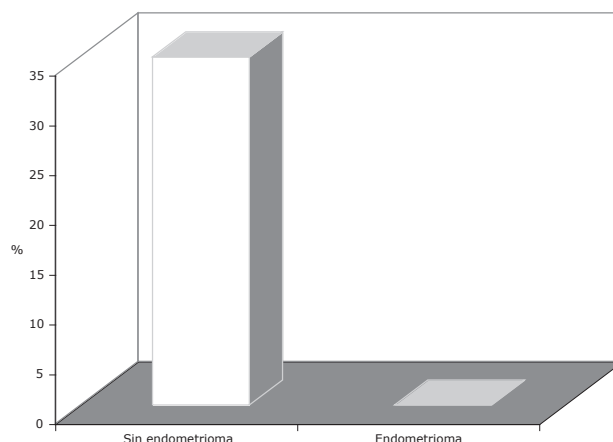


Figura 5. Tasas de embarazo.

médicos o quirúrgicos pueden aumentar las tasas de embarazo 8 al 10%. Otras opciones terapéuticas para aumentar la fertilidad en estas pacientes es recurrir a técnicas de reproducción asistida de alta o baja complejidad, en donde se informan tasas acumulativas de embarazo a cuatro meses del 41% para inseminación artificial, y del 73% para fertilización *in vitro* luego de tres ciclos.⁷

Sin embargo, en general, se está de acuerdo en que antes de que la paciente reciba el tratamiento con alguna técnica de reproducción asistida se requiere citorreducción de la endometriosis mediante operación o, en su defecto, tratamiento de 2 a 4 meses con agonistas de GnRH antes de iniciar la estimulación ovárica.²

Está demostrado que las pacientes con endometriosis activa al momento de la fertilización *in vitro* tienen menores tasas de embarazo, y se informa reducción del 36% en dichas tasas para pacientes con endometriosis grave, en comparación con las que tenían estadios iniciales.²¹ Estos datos sugieren que la aparición de endometriosis afecta múltiples aspectos del ciclo reproductivo, incluidos la cantidad y calidad ovocitaria, la embriogénesis y la receptividad endometrial.

Los resultados sobre la calidad ovocitaria, así como sobre las tasas de fertilización y embarazo, cuando hay endometriomas al momento de la captura ovocitaria, aún se discuten, pues algunos autores no han probado que su manifestación condicione efectos mortales en los programas de FIV-TE,^{15,16,22} y otros, por el contrario, informan que aspirar un endometrioma durante la punción folicular es factor de pronóstico adverso en función del embarazo.^{2,17,18,21}

En el presente estudio se observó una frecuencia de endometriosis ovárica incidental del 0.7%, muy baja respecto de lo informado por la literatura, lo que explica por qué a las pacientes del estudio, en quienes se sospechaba endometriosis, se hacía laparoscopia diagnóstica-terapéutica antes de ingresar al programa de FIV-TE y si se detectaba alguna lesión era resecada o fulgurada; sin embargo, a pesar de esto, algunas tuvieron endometriomas ováricos al momento de la captura ovocitaria, quizá debido a que durante la laparoscopia los endometriomas muy pequeños pasaron inadvertidos, pues su diámetro al momento de la aspiración fue de 10 a 18 mm.

Cuando se evaluó la calidad ovocitaria y las tasas de fertilización e implantación, fueron estadísticamente menores en pacientes con endometriosis ovárica que en las que no tenían endometriomas. Estos datos coinciden con los de autores como Barnhardt y colaboradores,²¹ y llama la atención el hecho de que las tasas de implantación y embarazo fueron iguales a cero, algo que puede deberse a mala calidad embrionaria pero también a algún efecto adverso sobre la ventana de implantación endometrial.

CONCLUSIONES

Las pacientes con endometriosis, sobre todo en sus formas graves, deben tratarse antes de someterse a un procedimiento de captura ovular, ya que su hallazgo, aunque sea incidental, puede afectar de manera importante los resultados.

REFERENCIAS

- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(2):235-8.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-6.
- Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, et al. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet* 2002;360(9341):1221-2.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75(1):1-10.
- Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, et al. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998;70(3):425-31.
- Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76(1):1-10.
- Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78(4):750-6.
- Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986;46(1):141-3.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59(5):963-70.
- Marcoux S, Maheux R, Berubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group in Endometriosis. *E Engl J Med* 1997;337(4):217-22.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14(5):1332-4.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340(3):177-83.
- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, et al. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58(1):28-31.
- Dmowski WP. Endometriosis and in vitro fertilization. *Assisted Reproduction Reviews* 1995;5:74-81.
- Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, et al. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(4):193-7.
- Azem F, Lessing JB, Geva E, Shahar A, et al. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999;72(6):1107-9.
- Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, et al. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83(4):908-13.
- Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, et al. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10(6):1507-11.
- Kably AA, Ruiz AJ, Baptista PAA, Serulle TY, Quesnel GBC. Uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix) en reproducción asistida: primer reporte en la literatura mexicana. *Ginec Obstet Mex* 2002;70:424-30.
- Kably AA, Ruiz AJ, Carballo ME, Garzón-Núñez JA, Karchmer KS. Evaluación de la proporción de esteroides sexuales intrafoliculares y séricos con el grado de madurez ovular. *Act Med Gpo Ang* 2003;1(1):11-16.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77(6):1148-55.
- Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(2):119-22.

Eficacia de los estrógenos por vía nasal y oral en el síndrome climatérico

Gabriela Liliana Romano Lagunas,* Juan Miranda Murillo,** Alfonso A. Vázquez López,*** Fausto Coronel Cruz,**** Patricio Guerra Ulloa¹

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: la terapia de reemplazo hormonal restablece la concentración hormonal y minimiza las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio. El tratamiento de éste incluye la prescripción de estrógenos, progestágenos y combinaciones de ambos.

Objetivo: evaluar la eficacia de los estrógenos por vía nasal y oral en el síndrome climatérico.

Material y métodos: se estudiaron 60 pacientes con síndrome climatérico, con edades que oscilaron entre 34 y 64 años; 30 recibieron tratamiento con estrógenos por vía nasal (grupo A) y 30 por vía oral (grupo B). Los síntomas se clasificaron en: vasomotores, orgánicos de la colágena y tropismo celular. Se hizo evaluación semanal, en cuatro ocasiones, y los síntomas se consideraron leves, moderados y graves según la *Guía de evaluación de riesgo en la paciente climatérica* del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

Resultados: el grupo A mostró mejoría a las dos semanas de haber iniciado el manejo con 63% de eficacia, mientras que el grupo B sólo mostró efectividad de 30% en el mismo lapso. No hubo efectos secundarios en ambos grupos.

Conclusiones: el manejo del síndrome climatérico con estrógenos por vía nasal, en comparación con la oral, es más efectivo y ejerce su efecto en menor plazo, sin efectos secundarios.

Palabras clave: climaterio, estrógenos por vía nasal y oral.

ABSTRACT

Background: Hormone replacement therapy reestablishes the diminished hormonal level and reduces mild, moderate and severe effects of climacteric. Its treatment includes estrogens, progestagens and a mixture of both.

Objective: To evaluate the efficacy of intranasal and oral estrogens in the climacteric syndrome.

Material and methods: 60 patients were evaluated with climacteric syndrome; 30 received intranasal estrogens (group A) and 30 received oral estrogens (group B). Age range, 34-64 years. The symptoms were classified as vasomotor, collagen related symptoms and tropic changes. The patients were evaluated four times a week, and the symptoms were measured as mild, moderate and severe according with the *Guía de evaluación de riesgo en la paciente climatérica*.

Results: Group A (intranasal estrogens) showed faster clinical response in the first two weeks (63%), compared with group B (30%). No side effects were found in both groups.

Conclusions: Climacteric syndrome can be treated better and faster with intranasal estrogens than with oral estrogens, and without side effects.

Key words: climacteric, estrogens, climacteric syndrome.

RÉSUMÉ

Antécédents : la thérapie de remplacement hormonal rétablit la concentration hormonale diminuée et minimise les conséquences immédiates, médiate et tardives propres du climatère. Son traitement inclut prescription d'œstrogènes, progestagènes et combinaisons des deux.

Objectif : évaluer l'efficacité des œstrogènes par voie nasale et orale dans le syndrome climatérique.

Matériel et méthodes : on a étudié 60 patientes avec syndrome climatérique, avec des âges qui ont oscillé entre 34 et 64 ans ; 30 ont reçu du traitement avec œstrogènes par voie nasale (groupe A) et 30 par voie orale (groupe B). Les symptômes ont été classés en vasomoteurs, organiques du collagène et tropisme cellulaire. On a fait évaluation hebdomadaire, en quatre occasions, et les symptômes ont été considérés comme légers, modérés et graves selon le *Guide d'évaluation de risque chez la patiente climatérique* de l'Hôpital Régional Général Ignacio Zaragoza de l'ISSSTE.

Résultats : le groupe A a montré amélioration deux semaines après le début du traitement avec 63% d'efficacité, tandis que le groupe B a montré seulement 30% d'efficacité dans la même période du temps. Il n'y a pas eu d'effets secondaires dans les deux groupes.

Conclusions : le traitement du syndrome climatérique avec œstrogènes par voie nasale, en comparaison avec l'orale, est plus effectif et exerce son influence dans un bref délai, sans effets secondaires.

Mots-clés : climatère, œstrogènes, syndrome climatérique.

RESUMO

Antecedentes: a terapia de substituição hormonal restabelece a concentração hormonal diminuída e minimizada as consequências imediatas, mediatas e tardias próprias do climatério. Seu tratamento inclui prescrição de estrogênios, progestagênios e combinações de ambos.

Objetivo: avaliar a eficácia dos estrogênios por via nasal e oral no síndrome climatérico.

Material e métodos: estudaram-se 60 pacientes com síndrome climatérico, com idades entre os 34 e 64 anos de idade; 30 receberam tratamento com estrogênios por via nasal (Grupo A) e 30 por via oral (Grupo B). Os sintomas classificaram-se em vasomotores, orgânicos da colágena e tropismo celular. Realizou-se uma avaliação semanal, em 4 ocasiões, e os sintomas se consideraram como leves, moderados e graves segundo a Guia de avaliação de risco na paciente climatérica (*Guia de evaluación de riesgo en la paciente climatérica*) do Hospital Regional General Ignacio Zaragoza do ISSSTE.

Resultados: o Grupo A mostrou melhoramento às duas semanas de começar o manejo com 63% de eficácia, enquanto que o Grupo B só mostrou efetividade do 30% no mesmo lapso de tempo. Não houve efeitos secundários em nenhum dos dois grupos.

Conclusões: o manejo do síndrome climatérico com estrogênios por via nasal, comparado com a via oral, é mais eficiente e exerce seu efeito em menor prazo, sem efeitos secundários.

Palavras chave: climatério, estrogênios, síndrome climatérico.

A partir de 1980 México es uno de los 18 países con mayor porcentaje de adultos mayores, con predominio de mujeres (actualmente 12 millones entre 45 a 65 años). El climaterio es un proceso de senescencia gonadal, definido por la FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics) como el periodo que se extiende desde la madurez hasta la senectud. Si se conocen las repercusiones en el estado de salud propias de esta etapa se pueden aplicar las medidas necesarias para evitar riesgos y enfermedades relacionadas con el periodo de adaptación a este proceso fisiológico.¹

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) restablece la concentración hormonal y aminora las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio. La terapia hormonal de reemplazo in-

cluye la prescripción de estrógenos, progestágenos y combinaciones de ambos; alguna vez se prescribieron andrógenos y antiestrógenos, con resultados menos efectivos.

Los estrógenos son hormonas endógenas vinculadas con efectos neuroendocrinos, como el desarrollo, la ovulación, la preparación para la fecundación y la implantación, y actúan en el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos. El más potente es el estradiol beta 17, seguido por la estrona y el estriol. Los estrógenos están compuestos de 18 carbonos, un grupo fenólico A y un grupo beta hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D.²

Se forman a partir de andrógenos o testosterona mediante aromatización enzimática. Los receptores estrogénicos se encuentran en el aparato urogenital, las mamas, la hipófisis, el hipotálamo, el hueso y el hígado.^{3,4}

Se prescriben como tratamiento hormonal en anticoncepción y durante la etapa posmenopáusica. Se dispone de ellos en forma natural y sintética para su administración por vías: oral, parenteral, transdérmica y nasal.

Para la administración oral se utilizan en forma de estradiol, ésteres de estrona y etinil estradiol.

Tienen biotransformación hepática rápida con vida media plasmática de minutos. El estradiol se convierte en estrona, mediante la 17-beta-hidroxisteroide-deshidrogenasa, y ésta en estriol por efecto de la 16-alfa-hidroxilación, su metabolismo es urinario.⁴

El estrógeno nasal está compuesto por 17-beta-estradiol, beta ciclodextrina metilada al azar, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua purificada y no contiene conservador artificial; se

* Médico residente del cuarto año de ginecología y obstetricia.

** Coordinador del servicio de ginecología y obstetricia.

*** Jefe de enseñanza del servicio de ginecología y obstetricia.

**** Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia.

¹ Médico residente del tercer año de ginecología y obstetricia. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia. Dra. Gabriela Liliana Romano Lagunas. Estrella s/n, edificio E, departamento 404, colonia San Juan Xalpa, C. P. 09850, México, DF. Tel.: 5612-9049.

E-mail: galirolaa@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2005. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Romano LGL, Miranda MJ, Vázquez LAA, Coronel CF, Guerra UP. Eficacia de los estrógenos por vía nasal y oral en el síndrome climatérico. Ginecol Obstet Mex 2007;75:127-32.

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

envasa en un recipiente estéril con bomba de vacío, lo que evita la entrada de aire y la contaminación, y proporciona 7 UI por pulverización con 150 mcg de estradiol (es útil para 30 días de tratamiento).⁵

La vía nasal favorece la absorción del estrógeno gracias a la naturaleza microvellosa altamente vascularizada de la mucosa nasal, con superficie de absorción de 160 m². Diez a 30 minutos luego de su administración alcanza concentraciones máximas de 1,200 pg/mL, que disminuyen dos horas después y garantizan la no proliferación del endometrio. Su efecto por pulsos genera una exposición estrogénica efectiva, con efectos fisiológicos diferentes de los planos y prolongados del estrógeno administrado por vía oral.^{6,7}

Reduce el colesterol total y las lipoproteínas A y B, y no aumenta los triglicéridos. Entre los efectos adversos se encuentran el traumatismo directo, la rinorrea y los estornudos. En caso de obstrucción nasal se cambia a la administración por vía oral, máximo durante dos días y con el doble de la dosis de la vía nasal.⁸

Su acción se reduce si la paciente ingiere, además, fármacos del tipo de los barbitúricos, hidantoínas, meprobamato, fenilbutazona o rifampicina.⁸

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de los estrógenos administrados por vía nasal y por vía oral como tratamiento del síndrome climatérico.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de síndrome climatérico de la consulta externa del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del

ISSSTE, susceptibles de ser tratadas con TRH. Los criterios de inclusión fueron clínicos: bochornos, cefalea, irritabilidad, depresión, apatía, mialgias, artralgias, piel o mucosas secas, o ambas, infección recurrente de vías urinarias, dispareunia, disminución de la libido y perfil hormonal. A todas las pacientes se les hicieron estudios de química sanguínea, perfil lipídico, mastografía, ultrasonido pélvico, tiempos de coagulación, valoración cardiovascular y biopsia de endometrio, que resultaron normales.

Se dividieron en dos grupos: el A con 30 pacientes a las que se les prescribieron estrógenos por vía nasal, una pulverización en cada fosa nasal cada 24 horas (300 mcg/día), y el B, 30 pacientes que recibieron estrógenos equinos conjugados por vía oral, una tableta de 0.625 mg cada 24 horas.

El promedio de edad en ambos grupos fue de 52 años, con desviación estándar de ± 9.6 para el grupo A y ± 7.4 para el B.

Se analizaron los síntomas respecto de la persistencia o remisión de los parámetros clínicos, que para su evaluación se clasificaron en: ausentes, leves, moderados o graves, antes y después de la administración nasal y oral.

Todas las pacientes dieron su consentimiento informado.

El análisis estadístico se hizo con las pruebas de la ji al cuadrado y la prueba de Wilcoxon del programa SPSS versión 12.

RESULTADOS

La evaluación de los síntomas en el grupo de pacientes que recibieron estrógenos por vía nasal se hizo antes y después (cuadro 1).

Cuadro 1. Evaluación de los síntomas en pacientes climatéricas respecto del inicio del tratamiento

Gravedad	Grupo A								Total	p*
	Previo a estrógenos por vía nasal				Posterior a estrógenos por vía nasal					
	Leve	Moderada	Grave	Ausente	Leve	Moderada	Grave	Ausente		
Vasomotor	2	13	15		11	10	3	6	30	<0.013
Orgánico	4	12	14		15	6	2	7	30	0.088
Tropismo	9	11	10		13	7	1	9	30	0.166

Fuente: cédula de recolección de datos.

* Prueba: Wilcoxon.

Hubo reducción de los síntomas vasomotores en 80% ($p = <0.013$), de los orgánicos de la colágena en 86% ($p = 0.088$) y del tropismo celular en 90% ($p = 0.166$).

La evaluación de los síntomas de las pacientes que recibieron estrógenos por vía oral también se hizo antes y después del tratamiento (cuadro 2).

DISCUSIÓN

La mayoría de las pacientes con diagnóstico de síndrome climatérico requiere tratamiento para disminuir sus síntomas y, por lo tanto, para mejorar su calidad de vida. Con este fin el tratamiento con estrógenos es una opción adecuada en la que la vía de administra-

Cuadro 2. Evaluación de los síntomas en pacientes climatéricas con tratamiento de estrógenos por vía oral

Gravedad	Grupo B								Total	p*
	Previo a estrógenos por vía oral				Posterior a estrógenos por vía oral					
	Leve	Moderada	Grave	Ausente	Leve	Moderada	Grave	Ausente		
Vasomotor	5	11	14		9	14	5	2	30	0.050
Orgánico	6	11	13		1	11	5	4	30	0.248
Tropismo	10	8	12		11	9	6	4	30	0.705

Fuente: cédula de recolección de datos.

*Prueba: Wilcoxon

Cuadro 3. Pacientes en quienes hubo mejoría con la aplicación de estrógenos por vías nasal y oral

Edad	Estrógenos nasales grupo A	Estrógenos orales grupo B
34 a 43	4	1
44 a 53	3	1
54 a 63	10	4
>64	1	1
Total	18	7

Fuente: cédula de recolección de datos.

La disminución de los síntomas vasomotores fue del 65% ($p = 0.050$), de los orgánicos de la colágena del 62% ($p = 0.248$) y del tropismo celular del 50% ($p = 0.705$).

Por grupo etario, hubo mejoría completa en 10 pacientes que recibieron tratamiento con estrógenos por vía nasal y en cuatro por vía oral, todas entre los 54 y 63 años de edad (figura 3).

Respecto del inicio de la mejoría para las pacientes que recibieron tratamiento por vía nasal, ocurrió desde la primera semana y logró su máximo descenso de los síntomas en la segunda semana, con 63% ($p = <0.001$). En cambio, con la administración por vía oral fue de 30%, con efecto máximo hasta la tercera semana.

No se informan efectos secundarios con alguna de las dos formas de administración.

ción es muy importante, de ella dependen el apego o abandono del tratamiento, la absorción, el inicio del efecto y la consecuente eficacia del fármaco.^{9,10}

La mucosa nasal tiene un área de contacto y absorción excelente, que se beneficia de su riqueza vascular. Además, la nueva estructura hidrofílica de los estrógenos favorece su absorción y difusión, y proporciona adecuada opción terapéutica sin los inconvenientes de la vía oral.

En 1999, Studd analizó a 420 pacientes que recibían tratamiento con estrógenos por vía nasal, y concluyó que tenían mayor eficacia y rapidez de acción que los administrados por vía oral (resultados que coinciden con los del presente estudio); sin embargo, Studd notó que el inicio de la mejoría ocurría a las cuatro semanas, lo que en nuestro estudio ocurrió a las dos semanas.¹¹

La prescripción de un tratamiento eficaz con efecto rápido y fácil aplicación es el estándar deseado en cualquier padecimiento, porque se reducen el número de consultas y la referencia de las pacientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento con estrógenos por vía nasal disminuyó, en forma estadísticamente significativa, los síntomas vasomotores, orgánicos de la colágena y el tropismo celular, en comparación con los estrógenos por vía oral.



HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA CLINICA DE CLIMATERIO

GUIA DE EVALUACION DE RIESGO EN LA PACIENTE CLIMATERICA

Nombre: _____ Edad: _____ Peso: _____ Kgs. P.I. _____
 Talla: _____ mts. I.M.C.: _____ T.A.: _____ A.L.: _____ mmHg _____ F.U.M.: _____
 Densitometría ósea: _____ Colesterol: _____ B.L.: _____ T.G.: _____ Glucosa: _____

FECHA: _____ MEDICO: _____

Parametro	CALIFICACION		
	1	2	3
1) Bochornos			
2) Cefalea			
3) Irritabilidad			
4) Tristeza			
5) Depresión			
6) Insomnio			
7) Sudoración nocturna			
8) Apatía			
9) Cansancio			
10) Mialgias			
11) Osteodinia			
12) Artralgias			
13) Lumbalgia			
14) Pérdida de memoria			
15) Distensión abdominal			
16) Epigastria			
17) Hirsutismo			
18) Caída de cabello			
19) Piel Seca			
20) I.V.U. Recurrente			
21) Sequedad de vagina			
22) Dispareunia			
23) Disminución de la libido			
SUBTOTAL			

TRATAMIENTO:

FACTOR DE RIESGO	BAJO	MEDIO	ALTO	TOTAL
CALIFICACION	0-17	18-34	35 ó +	

VALORACION: 1=LEVE 2=MODERADO 3=SEVERO

FECHA: _____ MEDICO: _____

Parametro	CALIFICACION		
	1	2	3
1) Bochornos			
2) Cefalea			
3) Irritabilidad			
4) Tristeza			
5) Depresión			
6) Insomnio			
7) Sudoración nocturna			
8) Apatía			
9) Cansancio			
10) Mialgias			
11) Osteodinia			
12) Artralgias			
13) Lumbalgia			
14) Pérdida de memoria			
15) Distensión abdominal			
16) Epigastria			
17) Hirsutismo			
18) Caída de cabello			
19) Piel Seca			
20) I.V.U. Recurrente			
21) Sequedad de vagina			
22) Dispareunia			
23) Disminución de la libido			
SUBTOTAL			

TRATAMIENTO:

FACTOR DE RIESGO	BAJO	MEDIO	ALTO	TOTAL
CALIFICACION	0-17	18-34	35 ó +	

VALORACION: 1=LEVE 2=MODERADO 3=SEVERO

FECHA: _____ MEDICO: _____

Parametro	CALIFICACION		
	1	2	3
1) Bochornos			
2) Cefalea			
3) Irritabilidad			
4) Tristeza			
5) Depresión			
6) Insomnio			
7) Sudoración nocturna			
8) Apatía			
9) Cansancio			
10) Mialgias			
11) Osteodinia			
12) Artralgias			
13) Lumbalgia			
14) Pérdida de memoria			
15) Distensión abdominal			
16) Epigastria			
17) Hirsutismo			
18) Caída de cabello			
19) Piel Seca			
20) I.V.U. Recurrente			
21) Sequedad de vagina			
22) Dispareunia			
23) Disminución de la libido			
SUBTOTAL			

TRATAMIENTO:

FACTOR DE RIESGO	BAJO	MEDIO	ALTO	TOTAL
CALIFICACION	0-17	18-34	35 ó +	

VALORACION: 1=LEVE 2=MODERADO 3=SEVERO

FECHA: _____ MEDICO: _____

Parametro	CALIFICACION		
	1	2	3
1) Bochornos			
2) Cefalea			
3) Irritabilidad			
4) Tristeza			
5) Depresión			
6) Insomnio			
7) Sudoración nocturna			
8) Apatía			
9) Cansancio			
10) Mialgias			
11) Osteodinia			
12) Artralgias			
13) Lumbalgia			
14) Pérdida de memoria			
15) Distensión abdominal			
16) Epigastria			
17) Hirsutismo			
18) Caída de cabello			
19) Piel Seca			
20) I.V.U. Recurrente			
21) Sequedad de vagina			
22) Dispareunia			
23) Disminución de la libido			
SUBTOTAL			

TRATAMIENTO:

FACTOR DE RIESGO	BAJO	MEDIO	ALTO	TOTAL
CALIFICACION	0-17	18-34	35 ó +	

VALORACION: 1=LEVE 2=MODERADO 3=SEVERO

BAJO	MANEJO CONSERVADOR	MEDIO	TRATAMIENTO SINTOMATICO	ALTO	TX HORMONAL
					DRS. S.E.M.M./J.M.M.

Figura 1.

La mejoría de las pacientes tratadas con estrógenos por vía nasal fue mejor y más temprana en comparación con las que recibieron estrógenos por vía oral.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana. NOM-035-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/035ssa202.html>
2. Brunton L, Lazo J, Parker K. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman y Gilman. 8ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996;pp:1497-1527.
3. Basavilvazo RM, Díaz QA, Lemus RR. Terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama. Ginec Obstet Mex 2004;72:10-5.
4. Zayas JF, Elizondo AL, Gaxiola CM, Aragón ME. Efectos del tratamiento de reemplazo hormonal sobre el sistema cardiovascular, el hueso y la memoria en pacientes en etapa del climaterio. Ginec Obstet Mex 2004;72(1):16-22.
5. Wattanakumtornkul S, Pinto AB, William DB. Intranasal hormone replacement therapy. Menopause 2003;10(1):88-98.
6. Devissaguet JP, Brion N, Lhote O, Deloffre P. Pulsed estrogen therapy: pharmacokinetics of intranasal 17-beta-estradiol (SD21400) in postmenopausal women and comparison with oral and transdermal formulations. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999;24(3):265-71.
7. Plissier C, de Kervasdoue A, Chuong VT, Maugis EL, et al. Clinical evaluation, dose-finding and acceptability of AERODIOL, the pulsed estrogen therapy for treatment of climacteric symptoms. Maturitas 2001;37(3):181-9.
8. Dooley M, Spencer CM, Ormrod D. Estradiol-intranasal: a review of its use in the management of menopause. Drugs 2001;61(15):2243-62.
9. Carranza LS. En: Atención integral al climaterio. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp:249-87.
10. Zárate A, Basurto L. En: Endocrinología de la mujer: pubertad, etapa reproductiva y menopausia. ed. México: Editorial Prado, 2002;pp:150-5.
11. Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-estradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiols Study Group. Lancet 1999;353(9164):1574-8.

Una explicación de los síntomas de depresión y ansiedad en mujeres estériles

Jorge Carreño Meléndez,* Francisco Morales Carmona,* Claudia Sánchez Bravo,* Consuelo Henales Almaraz,* José Gabriel Espíndola Hernández*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: discriminar las variables que pueden explicar la depresión y la ansiedad en mujeres con problemas de esterilidad. Las variables independientes fueron: rol de género, asertividad y autoestima, y las dependientes: depresión y ansiedad.

Pacientes y métodos: participaron 240 pacientes que cumplían los criterios médicos de esterilidad. Se aplicaron cinco instrumentos: Inventario de masculinidad y feminidad, Cuestionario de asertividad, Inventario de autoestima, Escala de automedición de la depresión (ZUNG) e Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE). Las variables se obtuvieron mediante el análisis discriminante. Se construyeron dos modelos explicativos con un nivel de significación de 0.005.

Resultados: para la variable psicológica de la autoestima, el punto de corte que marca el instrumento es de 17 puntos (± 5), por lo que 75% de las mujeres (180) tuvieron una autoestima normal y 25% (60) baja. En cuanto a la ansiedad-rasgo, 60% (144) estuvieron dentro de la norma y 40% (96) por arriba del punto de corte. Para la ansiedad-estado, 52.9% (127) estaba por debajo del punto de corte y 47.1% (113) por arriba; en la última variable, la depresión, 67.9% (163) se encontraba abajo y 32.1% (77) por arriba del punto de corte.

Conclusiones: las pacientes con baja autoestima, orientación del rol de género de sumisión, ansiedad-rasgo y no asertividad tenderán a experimentar la cronicidad de los síntomas depresivos y ansiosos, independientemente de su padecimiento.

Palabras clave: rol de género, asertividad, autoestima, depresión, ansiedad.

ABSTRACT

Objective: To discriminate variables that could account for depression and anxiety in women with infertility. The independent variables were gender role, assertive behavior and self-esteem; the dependent variables were depression and anxiety.

Patients and methods: The sample consisted of 240 women selected through a special program intended to choose patients based on infertility medical criteria. Five tests translated into Spanish language were administered: Masculinity and femininity questionnaire, Assertive behavior questionnaire, Self-esteem questionnaire, Depression self-assessment scale (ZUNG) and State-trait anxiety inventory. Intervening variables were obtained through discriminant analysis. Three explaining models were built with $p = 0.005$.

Results: For the psychologic variable of the self-esteem, the cut point marked by the instrument is 17 points (± 5), so that, 75% (180) of the women had a normal self-esteem and 25% (60) obtained a low self-esteem score. As for the anxiety-feature, 60% (144) were normal and 40% (96) were over the cut point. For anxiety-state, 52.9% (127) were below the cut point and 47.1% (113) over. In depression, the last variable, 67.9% (163) of them were below and 32.1% (77) over the cut point.

Conclusions: Patients showing low self-esteem will tend to show depression and anxiety symptoms chronically, no matter their disorder.

Key words: gender, assertive, self-esteem, depression, anxiety.

RÉSUMÉ

Objectif : discriminer les variables qui peuvent expliquer la dépression et l'anxiété chez des femmes avec des problèmes de stérilité. Les variables indépendantes ont été rôle de genre, assertivité et estime de soi, et les dépendantes, dépression et anxiété.

Patients et méthodes : 240 patientes qui réunissaient les critères médicaux de stérilité ont participé. On a appliqué cinq instruments : Inventaire de masculinité et féminité, Questionnaire d'assertivité, Inventaire d'estime de soi, Échelle d'auto-évaluation de la dépression (ZUNG) et Inventaire d'anxiété trait-état (IDARE). Les variables ont été obtenues au moyen de l'analyse discriminant. On a construit deux modèles explicatifs avec un niveau de signification de 0.005.

Résultats : pour la variable psychologique de l'estime de soi, le point de coupure qui marque l'instrument est de 17 points (± 5), d'où 75% des femmes (180) ont eu une estime de soi normale et 25% (60) une estime de soi faible. Quant à l'anxiété-trait, 60% (144) ont été dedans la norme et 40% (96) par-dessus du point de coupure. Pour l'anxiété-état, 52.9% (127) était par-dessous du point de coupure et 47.1% (113) par-dessus ; dans la dernière variable, la dépression, 67.9% (163) se trouvaient au-dessous et 32.1% (77) au-dessus du point de coupure.

Conclusions : les patients avec une faible estime de soi, orientation du rôle de genre de soumission, anxiété-trait et non assertivité auront tendance à expérimenter la chronicisation des symptômes, tant dépressifs comme anxieux, indépendamment de leur souffrance.

Mots-clés : rôle de genre, assertivité, estime de soi, dépression, anxiété.

RESUMO

Objetivo: discriminar as variáveis que podem explicar a depressão e a ansiedade em mulheres com problemas de esterilidade. As variáveis independentes foram papel de gênero, assertividade e auto-estima, e as dependentes foram depressão e ansiedade.

Pacientes e métodos: participaram 240 pacientes que cumpriram os critérios médicos de esterilidade. Aplicaram-se cinco instrumentos: Inventário de masculinidade e feminidade. Questionário de assertividade. Inventário de auto-estima, Escala de auto-medição da depressão (ZUNG) e inventário de ansiedade rasgo-estado (IDARE). As variáveis se obtiveram mediante o análise discriminante. Construíram-se dois modelos explicativos com um nível de significância de 0,005.

Resultados: para a variável psicológica da auto-estima, o ponto de corte que marca o instrumento é de 17 pontos (± 5), pelo qual 75% das mulheres (180) tiveram uma auto-estima normal e 25% (60) uma auto-estima má. Ao respeito da ansiedade-rasgo, 60% (144) estiveram dentro da norma e 40% (96) por cima do ponto de corte. Para a ansiedade-estado, 52,9% (127) estava por baixo do ponto de corte e 47,1% (113) por cima; na última variável, a depressão, 67,9% (163) achavam-se por baixo e 32,1% (77) por cima do ponto de corte.

Conclusões: as pacientes com baixa auto-estima, orientação do papel de gênero de submissão, ansiedade-rasgo e não assertividade experimentarão a cronicidade dos sintomas, tanto depressivos quanto de ansiedade, independentemente do seu padecimento.

Palavras chave: papel de gênero, assertividade auto-estima, depressão, ansiedade.

La Organización Mundial de la Salud considera a la infertilidad como un problema de salud pública, ya que se ha incrementado significativamente en la población de todo el mundo. Para esta organización, el concepto de salud abarca las áreas física, psíquica y social, y no meramente la ausencia de enfermedad. Por esta razón, y debido a la importancia de la salud reproductiva, la define como una condición en la cual el proceso reproductivo se logra en un estado completo de bienestar físico, mental y social. Según esta descripción, la pareja estéril es ajena a esa condición de salud reproductiva.¹

Pese a los avances tecnológicos, los métodos de reproducción asistida y las recientes propuestas, el padecimiento, lejos de tener un mejor pronóstico, se ha extendido. Se conoce actualmente un amplio conjunto de factores que impiden la fertilidad. De

acuerdo con autores como Bustos² y Sciarra,¹ la esterilidad varía dependiendo de la población en estudio; la esterilidad mixta se refiere a la combinación de factores masculinos y femeninos, en proporciones similares. En general, a diferencia de los hombres, las mujeres crecen y se desarrollan con la convicción de que algún día podrán convertirse en madres; por eso, la maternidad frustrada constituye un problema complejo, doloroso y muchas veces permanente, que influye en la calidad de vida. El hecho de no poder procrear o de padecer un deterioro reproductivo afecta de manera significativa a las mujeres en su sentido de competencia y feminidad. El ser biológicamente "imperfecta" demanda un nuevo significado de ser mujer.³

Castelazo y col.,⁴ Carreño y col.⁵⁻⁶ e Imenson y McMurray⁷ mencionaron que la experiencia de la esterilidad se circunscribe a cuatro temas: 1) cambios en el estilo de vida, 2) modificación de los conceptos de autoestima y autoconcepto, 3) generación de síntomas depresivos y ansiosos y 4) aislamiento social (resulta doloroso tratar el tema de la infertilidad con los demás).

Se han comprobado los efectos de la esterilidad en la salud psicológica, tanto de la mujer como de la pareja. Los datos revelan en forma consistente que la problemática se manifiesta con características similares en las culturas latinoamericanas, así como en

* Departamento de psicología, Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Mtra. Claudia Sánchez Bravo. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF.
E-mail: clausanbra@yahoo.com
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Carreño MJ, Morales CF, Sánchez BC, Henales AC, Espíndola HJG. Una explicación de los síntomas de depresión y ansiedad en mujeres estériles. Ginecol Obstet Mex 2007;75:133-41.

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

el resto del mundo.^{1,3,7} En numerosos estudios se ha demostrado que tanto los hombres como las mujeres infértiles tienen cambios psicológicos reactivos como ansiedad, depresión, alteraciones de la vida sexual y de la relación de pareja.^{7,8} Al centrar su vida en la necesidad de tener un hijo, dejan a un lado su vida personal, laboral, de relación y todos sus planes a corto y largo plazos, para lograr un embarazo.

Burin y Meler⁹ señalan que la subjetividad de las mujeres se enfoca en el trabajo reproductivo, con la convicción social de que entre más hijos tengan más se autoafirman como sujetos, porque con la maternidad crean las bases de su posición como individuos sociales y psíquicos. Se afirma que las mujeres infértiles sufren grados de depresión y ansiedad equivalentes a otros problemas de salud-enfermedad, como el VIH, el cáncer o las alteraciones cardiovasculares.⁷

La esterilidad humana, con frecuencia, viene a descubrir toda una serie de cambios emocionales que interfieren en la toma de decisiones en distintas áreas de la vida.

Por lo anterior, en la psicología los teóricos de la esterilidad ven la necesidad de reconocer las alteraciones emocionales que ocurren a lo largo de los procesos de diagnóstico y tratamiento, en particular con la idealización de la maternidad, que se constituye, por lo general, en una circunstancia enaltecedora de la autoestima para las mujeres, más allá de la relación conyugal y de la disposición o la habilidad para la crianza.¹⁰ Las personas que tienen baja autoestima parecen más vulnerables a experimentar sentimientos de culpa expresada a través de múltiples síntomas, como depresión y ansiedad, que son los más frecuentes, por la creencia de que realmente no merecen un embarazo.⁶

Además de estos dos síntomas, se ha reportado una variedad de trastornos psicosomáticos vinculados con diversos procesos del ciclo reproductivo; desde tensión, irritabilidad y malestar leve, hasta depresión profunda. La esterilidad es un campo que requiere grandes contribuciones, especialmente por ser un área fructífera para la sobreinterpretación biológica.¹⁰

Cuando se habla de autoestima se le relaciona con la variable de género. Kling, Shibley y colaboradores¹¹ sostienen que existen diferentes autoestimas de acuerdo con el género. El concepto de valía tiene su fundamento y se desarrolla al inicio de la infancia;

pasa por diversas etapas hasta lograr su integración. El resultado total es una sensación generalizada de valía o incapacidad.

La autoestima y la asertividad son conceptos que se encuentran íntima y directamente ligados, es decir, una adecuada asertividad supone un grado apropiado de autoestima y a la inversa.

Otros autores, como Alberti y Emmons,¹² consideran que la conducta asertiva permite a una persona actuar en función de su propio interés, defenderse a sí misma sin ansiedad y expresar sus derechos sin destruir los de otros, por lo cual puede comunicarse en forma directa y adecuada en situaciones sociales e interpersonales.

En forma explicativa, la asertividad se ha dividido en tres dimensiones para que la gente exprese su conducta: indirecta, situaciones cotidianas y no asertividad.

La asertividad no es una característica o rasgo aislado de la personalidad, sino que interactúa dentro de un contexto sociocultural determinado, de ahí que la conducta asertiva pueda tener efectos distintos según la cultura; puede ser deseable o no, por lo que en el adiestramiento tiene que tomarse en cuenta el contexto cultural. Para Rees y Gram,¹³ el concepto de asertividad no es universal; para definirla y aplicar un adiestramiento asertivo siempre hay que considerar: 1) la cultura y la subcultura, sus formas de concebir la asertividad y de socializarla; 2) la asertividad es un concepto multidimensional que tiene un número variable de dimensiones y factores y 3) la asertividad está determinada por aspectos situacionales e interactúa con variables sociodemográficas de los sujetos.

En una investigación realizada en el Centro Médico de la Universidad de Indiana, Estados Unidos, Aschen¹⁴ introdujo ese tipo de capacitación en pacientes psiquiátricos, utilizando un diseño de cuatro grupos de Solomon. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron el adiestramiento sufrieron menos ansiedad.

El adiestramiento asertivo ayuda a mantener una autoestima alta, además de que permite conocer qué tanto la conducta agresiva y la pasiva sirven para alcanzar los objetivos deseados.

Desde principios del decenio de 1980 se destacaba esta correlación entre la asertividad y la autoestima.

Fernsterheim y Baer¹⁵ afirmaban que la asertividad es igual a la autoestima. Las personas no asertivas tienen baja autoestima, lo cual genera ansiedad en situaciones sociales que las llevan a no expresar sus sentimientos y a dejar que otros tomen ventaja de ellos.

Petrie y Rotheram,¹⁶ por su parte, aseveraban que la asertividad y la autoestima se asocian con el estrés, es decir, las personas con alta autoestima y muy asertivas están poco estresadas.

La literatura sobre asertividad señala que ésta se manifiesta como un componente multifactorial y como producto de una interacción entre variables internas y externas; toma como elementos fundamentales aspectos como la edad, la escolaridad, el estado civil y el género.

El concepto de género tiene tres vertientes: el papel de género, los estereotipos y el comportamiento. Según Lara,¹⁰ el papel de género se refiere a las preinscripciones, normas, expectativas y comportamiento entre hombres y mujeres. Los estereotipos tienen que ver con las creencias, las expectativas y las atribuciones sobre cómo es y cómo se comporta cada sexo.

Por lo anterior, el propósito de esta investigación fue identificar las variables que se discriminan para explicar los síntomas de depresión y ansiedad en mujeres estériles, a partir de nuevas unidades de análisis como el rol de género, la dimensión de la asertividad y el grado de autoestima.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio no experimental y correlacional, con un diseño ex-post-facto, confirmatorio, transversal multivariado, de una sola muestra dividida en dos grupos de observaciones independientes.

La muestra se obtuvo mediante el programa para calcular muestras SAMPLE; se estableció el número representativo a partir de 1026 ingresos anuales al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) durante 2003, para atención por esterilidad, con un parámetro de estimación de 20%, que representa el porcentaje máximo en el que ocurre la problemática depresiva y ansiosa en la población estéril, con un nivel de confianza de 0.05. La muestra quedó integrada por 240 mujeres que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: ser pacientes del Instituto Nacional de

Perinatología, asistir a las clínicas de esterilidad o reproducción asistida, tener diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria, distintos periodos de evolución de la esterilidad, escolaridad mínima de primaria y edad de 19 a 42 años, sin padecimientos psiquiátricos observados clínicamente.

Instrumentos

*Inventario de autoestima de Coopersmith (1993).*¹⁰ La investigación mostró que el instrumento tiene confiabilidad y validez adecuadas para la población mexicana.

Instrumento para medir la asertividad. A través de la aplicación de un análisis factorial se obtuvieron tres factores: asertividad en situaciones cotidianas, asertividad por medios indirectos y no asertividad, con una alta validez concurrente y discriminante.¹⁷

Instrumento para medir la ansiedad rasgo-estado (IDARE). La prueba se construyó con el fin de desarrollar una sola escala de ansiedad rasgo-estado de autoaplicación para grupos y de forma individual.¹⁸

Instrumento para medir la depresión (EAMD) actualizado. Se realizaron revisiones en 1974, 1989 y 1991.¹⁹

Procedimiento

Durante dos años se invitó a participar en la investigación a las pacientes que asistían a las clínicas de esterilidad o reproducción asistida; una vez que aceptaban, firmaban el consentimiento informado, donde se explicaba que el estudio no tendría ningún costo para ellas. En caso de que la paciente requiriera atención, ésta sería proporcionada sin costo por el Departamento de Psicología, mismo que también aplicó los instrumentos. Si los datos de la ficha de identificación estaban incompletos se excluían de la muestra; cuando los instrumentos tenían más de cuatro reactivos sin contestar, quedaban invalidados; si faltaba algún cuestionario, se procedía a la eliminación del caso.

RESULTADOS

Los procedimientos estadísticos que se aplicaron inicialmente fueron el análisis de frecuencia, el cual permite describir la muestra con respecto a los datos sociodemográficos.

En referencia a la edad, las participantes tuvieron una media de 30.16 (± 4.31), un mínimo de 19 años y un máximo de 42. La evolución de la esterilidad fue de 5.4 años (± 3.12), mínimo un año y máximo de 19. La esterilidad primaria tuvo mayor frecuencia, ya que 67.9% de las mujeres nunca se habían embarazado; sin embargo, el restante 32.1% se había embarazado al menos en una ocasión; sólo 8% (19) tenía un hijo vivo; estas últimas estaban en busca de otro embarazo.

El ingreso económico fue variable; la media fue de 2,248.21 ($\pm 1,870.70$) con un mínimo de 300 y un máximo de 12,000 pesos mensuales; 81.7% de las entrevistadas tenía un ingreso inferior a 3,000; 6.88% tenían de 3,500 a 5,000; un 11.5%, un rango de 5,800 a 12,000 mensuales. La mayoría de la población se ajustaba al criterio de población socioeconómica baja a media.

En cuanto al estado civil, 86.3% eran casadas y 13.7% vivían en unión libre. De las 240 mujeres evaluadas, 68.8% dedicaban la mayor parte de su tiempo a trabajar dentro del hogar; 31.2% trabajaba fuera. La actividad económica a la que se dedicaban variaba de profesionistas a empleadas domésticas, lo que indica la diversidad de participantes que conformaron la muestra.

La escolaridad tuvo una media de 10.53 (± 2.91). Este valor se ubica dentro del nivel de bachillerato; el grado mínimo requerido fue el de primaria; 12.5% (30) obtuvieron instrucción básica; 37.5% (90) educación media; 35.8% (81) bachillerato; 12.9% (31) tenía estudios de licenciatura y, por último, 1.3% (3) posgrado.

Para la variable psicológica de la autoestima, el punto de corte que marcó el instrumento fue de 17 puntos (± 5); de acuerdo con él, 75% de las mujeres (180) tuvieron autoestima normal y 25% (60) baja. Respecto a los valores de ansiedad-rasgo, 60% (144) estuvieron dentro de la norma y 40% (96) por arriba del punto de corte. Para la ansiedad-estado, 52.9% (127) se encontraba por debajo del punto de corte y 47.1% (113) por arriba. En la última variable, la depresión, 67.9% (163) estaba por debajo del punto de corte y 32.1% (77) por arriba.

Después, se llevó a cabo la estadística inferencial. En el cuadro 1 se muestran las correlaciones de las variables; aquellas que tuvieron un valor mayor de 0.50 se sometieron al análisis discriminante.

Cuadro 1. Correlación de las variables clínicas y la depresión

<i>Variable</i>	<i>Variable correlacionada</i>	<i>Correlación Pearson</i>	<i>Significación unilateral</i>
Depresión	Ansiedad-rasgo	0.777	0.000
	Ansiedad-estado	0.557	0.000
	Autoestima	-0.740	0.000

En primera instancia, las variables clínicas ansiedad rasgo-estado y depresión están vinculadas entre ellas, pero no con las variables sociodemográficas.

En el cuadro 2 se puede observar la relación inversamente proporcional en las variables clínicas, es decir, en la ansiedad rasgo-estado y la asertividad indirecta.

Cuadro 2. Correlación de la autoestima con otras variables clínicas

<i>Variable</i>	<i>Variable correlacionada</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	<i>Significación unilateral</i>
Autoestima	Ansiedad-rasgo	-0.748	0.000
	Ansiedad-estado	-0.523	0.000
	Asertividad indirecta	-0.430	0.000

En el cuadro 3 se aprecia una relación positiva y directa entre las variables de rol de género de sumisión con la depresión y la ansiedad.

Cuadro 3. Correlación de la sumisión y las variables clínicas

<i>Variable</i>	<i>Variable correlacionada</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	<i>Significación unilateral</i>
Sumisión	Depresión	0.530	0.000
	Ansiedad-rasgo	0.585	0.000
	Asertividad indirecta	0.548	0.000

Una vez que se aplicó la prueba de correlación, se hizo el análisis discriminante, cuyo objetivo fundamental fue identificar las variables que intervenían en la explicación de la depresión y la ansiedad.

Los puntajes de la depresión se dividieron en dos: los que estaban por debajo del punto de corte, que indicaban que no había síntomas depresivos; y los que estaban por arriba del punto de corte, que implicaban síntomas depresivos leves, moderados y severos (APA,

1995).²⁰ Para fijar los puntos de corte se tomaron en cuenta los parámetros enunciados por González y Morales²¹ en la prueba normatizada en la población del Instituto Nacional de Perinatología. El punto de corte de la depresión se estableció en 44 o más, en bruto, ya que de mantener el parámetro anterior se estaría sobrediagnosticando.

Los diferentes instrumentos (rol de género, asertividad y autoestima con todas las subescalas) se incluyeron en el análisis discriminante; también se tomaron en cuenta las referencias de la asociación entre la ansiedad y la depresión. Para este análisis se manejó como variable independiente el instrumento de ansiedad rasgo-estado.

El primer modelo explicativo de la depresión con ocho variables reflejó los valores de cada una y su contribución en términos de asociación (figura 1).

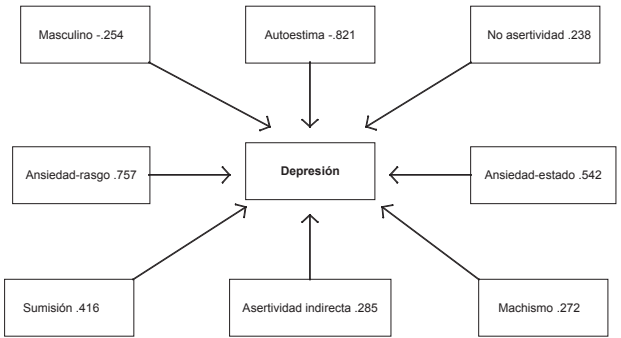


Figura 1. Modelo explicativo de la depresión.*
* Extracción de las variables explicativas por análisis discriminante.

El segundo modelo explicativo de la ansiedad-rasgo, al igual que la variable anterior, se dividió a partir del punto de corte. Las mujeres que clasificaron por arriba del punto de corte tenían manifestaciones de ansiedad-rasgo permanentes; las variables agrupadas fueron cinco (figura 2). En las mujeres con ansiedad-rasgo el grado de autoestima fue bajo, y fueron notorios el rol de género de sumisión, asertividad por medios indirectos, machismo y no asertividad.

El tercer modelo mostró que en la función de ansiedad-estado la primera variable es también la autoestima (para la comparación de los valores de los tres modelos explicativos, cuadro 4). El 85% de los casos para cada una de las matrices discriminantes se

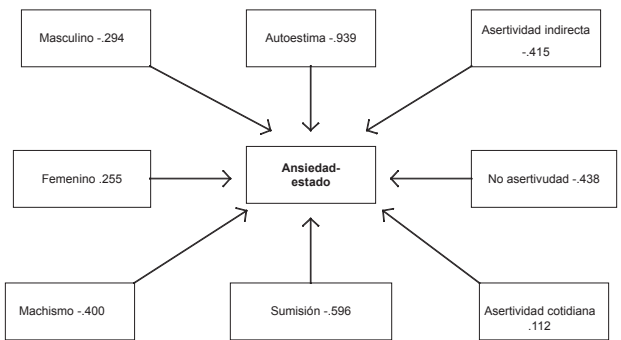


Figura 2. Modelo explicativo de la ansiedad estado.*
* Extracción de las variables explicativas por análisis discriminante.

Cuadro 4. Contribución de las variables en los modelos explicativos de las funciones

Variable	Función 1* depresión	Función *1 ansiedad-rasgo	Función *1 ansiedad-estado
Autoestima	-0.821	-0.825	-0.939
Ansiedad-rasgo	0.757		
Ansiedad-estado	0.542		
Sumisión	0.416	0.454	-0.596
Asertividad indirecta	0.285	0.376	-0.415
Machismo	0.272	0.327	-0.400
Masculino	-0.254		0.294
No asertividad	0.238	0.301	-0.438
Asertividad cotidiana	-0.09		0.112
Femenino	-0.007		0.255

* Obtenidos con análisis discriminante, siendo funciones independientes.

agrupó correctamente, con una explicación de varianza de 100% y significación de 0.005.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Para la construcción de los modelos explicativos no se incluyeron los factores sociodemográficos en el análisis discriminante. Esto puede indicar que, al menos para esta muestra, variables tales como el periodo de evolución, las pérdidas perinatales, la esterilidad primaria o secundaria, los hijos nacidos vivos, el trabajo dentro o fuera del hogar y la escolaridad no tienen poder discriminante. Es importante destacar esto, ya que han tenido un valor preponderante en investigaciones previas relacionadas con la depresión y la ansiedad. Estadísticamente las variables psicológicas,

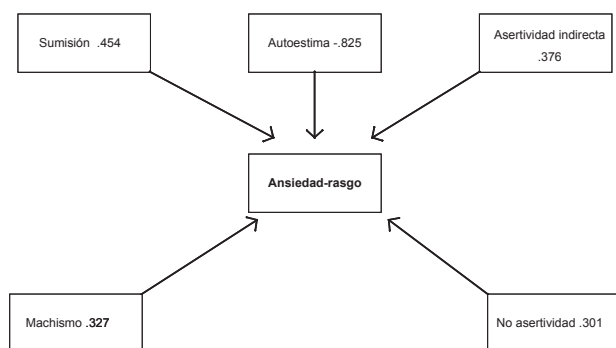


Figura 3. Modelo explicativo de la ansiedad-rasgo.*

* Extracción de las variables explicativas por análisis discriminante.

como rol de género, asertividad y autoestima poseen mejor poder explicativo para este modelo en torno a los síntomas de depresión y ansiedad.

La ansiedad-rasgo se refiere a las variaciones individuales relativamente estables en la propensión a la ansiedad, es decir, a la manera en que responden las personas a situaciones percibidas como amenazantes. Se describen como disposiciones conductuales adquiridas e involucran residuos de experiencias pasadas que predisponen al individuo tanto a ver el mundo en un sentido específico, como a manifestar su tendencia de respuesta ansiosa.²² Esto conduciría, como punto medular de este trabajo, a proponer que cuando las mujeres estériles de la muestra tienen manifestaciones de ansiedad-rasgo como una forma de afrontar la problemática de la vida cotidiana y no como estrategia adaptativa, los síntomas se volverían crónicos. La manera en que se enfrentan a la esterilidad sólo revela la posición que mantenían antes de saberse estériles. La variable de ansiedad-estado, por lo general, la muestran las pacientes infértiles al afrontar una situación de prueba (en este estudio fueron 50%, aproximadamente); sin embargo, el análisis discriminante indica que es una condición previa en las mujeres con depresión; pudiera ser una reacción adaptativa siempre y cuando los síntomas no sean severos y crónicos. En el caso de la infertilidad, las influencias culturales no sólo moldean la expresión de los síntomas de la enfermedad, sino también la reacción del individuo y de su medio social a éstos.²² No se puede pasar por alto que cuando se encuentra una adaptación aparente mediante la expresión de síntomas como depresión y ansiedad, y

ésta pudiera parecer adecuada, es tan sólo un último recurso para intentar un mayor ajuste, aunque condicionado desde la integración del rol de género, la dimensión de asertividad y la autoestima baja. Esta construcción se forma a partir de la crianza y de la propia experiencia del infante. Durante los primeros años de vida, los padres tendrán la función de ayudar a la diferenciación del mundo interno y externo para la incorporación del niño al mundo social. Las primeras experiencias se vuelven auténticas directrices del psiquismo. Los individuos, debido al contexto en el que se transmitieron estas cargas sociales y afectivas, permanecen, a lo largo de la vida, expresándose en distintas situaciones, sean conflictivas o no.

El aislamiento de estas variables psicológicas permite suponer que la depresión es una característica que estas mujeres han mantenido desde antes de saber que tenían problemas reproductivos. Desde luego, esta alteración se ve exacerbada por los procesos de diagnóstico y tratamiento, muchos de ellos fallidos.

La primera reacción ante el diagnóstico de infertilidad es la ansiedad-estado. Esta forma de la ansiedad es defensiva, instantánea ante el peligro, y ejerce una función protectora. Desde una perspectiva ontogénica, los miedos comunes son una adquisición biológica temprana destinada a preservar al infante de posibles daños. Al evaluar la ansiedad desde un contexto etiológico y evolutivo, se considera que la ansiedad-estado es una reacción adaptativa de urgencia ante una situación inmediata de peligro, que permite aumentar las posibilidades de lucha y huida.²³ En sentido genérico, constituye una emoción o afecto, caracterizada por un estado de alerta ante una señal difusa de peligro o amenaza a la identidad del Yo.²³ De igual forma que muchos otros trastornos de origen diverso, la ansiedad entraña componentes biológicos, existenciales y afectivos. Se concibe no como un proceso fisiológico, sino más bien psicológico, como una señal que aparece ante el peligro o la amenaza, y es central en el conflicto psíquico y en la procedencia de las defensas psicológicas de distintos tipos. La más frecuente son los síntomas reportados por la paciente como muy intensos. La reacción y la intensidad dependerán de la evaluación subjetiva de peligro realizada por la persona; la persistencia de este síntoma se da en la insistencia para interpretar esa

situación como peligrosa. Independientemente de su origen, el organismo no reconoce si esa interpretación de peligro es falsa o verdadera. La vivencia se expresa con sensaciones psicológicas y fisiológicas; esto se traduce en una ansiedad provocada por una valoración poco clara de dichas señales, ya que cualquier pequeña modificación del entorno se interpreta como estímulo, como una amenaza a la integridad.

La ansiedad se percibe como un estado emocional complejo, que surge inespecíficamente cuando el ser humano se ve amenazado en su integridad, ya sea física, psicológica o ambas. Esto da lugar a conflictos psicológicos, a trastornos fisiológicos o a desadaptación social, como sucede con 30% de las mujeres que están en tratamiento por problemas de infertilidad, que en su caso experimentan trastornos adaptativos crónicos con ansiedad, depresión o ambas.^{20,24} Si la vivencia de sufrimiento se prolonga durante los tratamientos, no se logra compensar el deseo de la maternidad y las estrategias de afrontamiento puestas en juego no funcionan; después de cierto tiempo, se vive un impacto en la calidad de vida que irá minando la convivencia y la salud psicológica de las personas que no logren el embarazo.

Cuando la variable de depresión se sometió al análisis discriminante, en torno a ella se agrupó la autoestima como función inversa; es decir, las personas con depresión tuvieron autoestima y asertividad bajas, y ansiedad-rasgo, ansiedad-estado, asertividad indirecta y no asertividad altas. Desde luego, esto es congruente con algunas explicaciones de la depresión. Aunado a lo anterior, cuando una mujer tiene problemas reproductivos, los síntomas se incrementan como en esta muestra. En términos generales, se esperaría un porcentaje menor y no el registrado de 32.1%, ya que en poblaciones hospitalarias, aproximadamente 15% experimentan síntomas. La asertividad en situaciones cotidianas se encuentra baja o bien las pacientes no acuden a este medio para expresarse, aun cuando sea un recurso sano, por lo que tienen que utilizar otra dimensión de asertividad indirecta o no asertividad; son expresiones no adaptativas que generan síntomas. Esto significa que las pacientes no puedan hacer valer sus derechos en diferentes situaciones de la vida cotidiana, que manifiesten un grado importante de ansiedad y depresión al no disponer de un amplio y

flexible repertorio de respuestas para transmitir sentimientos, deseos y emociones ante una situación de esterilidad, que permitan manipulaciones de la pareja y familiares, y que no puedan poner límites claros en torno a su tratamiento. Esto genera culpa, malestar y dolor que se traduce en síntomas, al no poder cumplir las expectativas que los demás tienen de ellas.⁸

En un contexto clínico se ha observado que la autoestima baja, la autodevaluación y la envidia a la mujer embarazada son síntomas de depresión comúnmente referidos por las mujeres infértiles, quienes también muestran una habilidad disminuida para cumplir con el apego terapéutico, pérdida de interés y energía, desesperanza y sentimientos de culpa, que alteran su calidad de vida. La autoestima es una sensación de valía establecida y desarrollada desde la infancia; pasa por diversas etapas, interactúa dentro de un ámbito sociocultural determinado hasta lograr su integración. El resultado de esta sensación está presente a lo largo de la vida y se convierte en una forma de interpretar el mundo interno y externo.

La dinámica disfuncional de la pareja con infertilidad interfiere frecuentemente con los tratamientos; por ejemplo, puede existir falta de deseo sexual cuando están en tratamiento de coito programado. Su efecto negativo impacta otras áreas de la vida en forma de dependencia de los demás, ambivalencia en la toma de decisiones, exigencias de apoyo, comprensión y amor constantes para sentir seguridad, todo lo cual torna vulnerable a la mujer y, por tanto, los recursos asertivos que le permitirían una identidad propia se tornan difusos.

Una mujer con autoestima baja, orientación del rol de género de machismo o sumisión, ansiedad-rasgo por arriba del punto de corte y asertividad indirecta o no asertividad, tendrá que recibir atención psicológica, ya que en caso contrario existiría el riesgo de que se cronifiquen los síntomas depresivos o ansiosos. Demostrar las variables que intervienen en la explicación de los fenómenos depresivos y ansiosos permitirá generar modelos de intervención dirigidos y puntuales,²⁵ para eliminar o disminuir los síntomas con el fin de lograr una mejor calidad de vida y mayor apego terapéutico.⁶

Con el aislamiento de las variables que se exponen en los modelos, se aborda otro tema importante de

la psicología, la problemática de la esterilidad. La elaboración de programas de intervención eficaces y puntuales, a partir de las variables que se lograron aislar, facilita el tratamiento psicológico de los principales trastornos emocionales, tales como la ansiedad y la depresión, y de los relacionados con la vida sexual, en pareja y el proyecto reproductivo, así como con la esfera familiar y social. Ante la diversidad de los síntomas referidos por las mujeres estériles, se presentan nuevas unidades de análisis que harán posible una mayor comprensión del fenómeno en cuestión.

REFERENCIAS

1. Sciarra J. Infertility: An international health problem. *J Gynecol Obstet* 1994;(46):155-63.
2. Bustos LH. Esterilidad e infertilidad. En: CONAPO, editor. *Antología de la sexualidad humana*. Vol. 3. México: Porrúa, 1994;pp:9-48.
3. Spector A. Effects of fertility status on women's self-concept and life choices. *Dissertation Abstracts International*, 1985;46(6-A).
4. Castelazo EM, Morales CF, Carreño MJ. Estudios y terapéutica en infertilidad y su relación con el estado emocional. En: Vázquez BE, editor. *Medicina reproductiva en México*. México: JGH, 1999; pp:231-4.
5. Carreño MJ, Bustos LH, Morales CF. Cambios emocionales ante el éxito en un programa de reproducción asistida. *Perinatol Reprod Hum* 1997;11:89-94.
6. Carreño MJ. Programa de atención a la paciente estéril. *Psicología Iberoamericana* 1994;2(2):63-70.
7. Imenson M, McMurray. *Couples experiences of infertility: a phenomenological study*. *J Adv Nurs* 1996;24(5):1014-22.
8. Burin M, Meler I. Ámbito familiar y construcción del género. En: Burin M, Meler I, editores. *Género y familia, poder, amor y sexualidad en la construcción de la subjetividad*. Buenos Aires: Paidós, 1999;pp:71-87.
9. Meler I. El pasaje de la pareja en la familia. Aspectos culturales, interpersonales y subjetivos. En: Burin M, Meler I, editores. *Género y familia, poder, amor y sexualidad en la construcción de la subjetividad*. Buenos Aires: Paidós, 1999;pp:163-91.
10. Lara CA, Verduzco MA, Acevedo M, Cortés J. Validez y confiabilidad del Inventario de autoestima de Coopersmith para adultos, en la población mexicana. *Rev Latinoam Psicol* 1993;25(2):247-55.
11. Kling K, Shibley HJ, et al. Gender differences in self-esteem: A meta-analysis. *Psychol Bull* 1999;125(4):126-35.
12. Alberti RE, Emmons ML. *Your perfect right: A guide to assertive behavior*. San Luis Obispo, Impact, 1980.
13. Rees S, Graham S. *Assertion training. How to be who you really are*. New York: Routledge, 1991.
14. Aschen R. Assertion training therapy in psychiatric milieus. *Arch Psychiatr Nurs* 1997;11(1):46-51.
15. Fernsterheim H, Baer J. No digas sí cuando quieres decir no. México: Grijalbo, 1993;pp:39-56.
16. Petrie KY, Rotheram MJ. Insulators against stress: Self-esteem and assertiveness. *Psychol Rep* 1982;50:936-66.
17. Flores M. Asertividad: conceptualización, medición y su relación con otras variables. Tesis doctoral. México: UNAM, 1994.
18. Spielberger A, Martínez U, González R, Natalicio L, Díaz G. *Inventario ansiedad rasgo-estado*. México: Manual Moderno, 1980.
19. Zung WW, Dhuram CA. Self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 1991;13:508.
20. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 4ª edición. Barcelona: Masson, 1995.
21. Morales CF, González CG. Normalización de un instrumento de ansiedad (IDARE) en mujeres embarazadas. *Rev Mex Psicol* 1990;7(1-2):75-79.
22. Echeburria E. Avances en el tratamiento psicológico de los trastornos de ansiedad. Madrid: Pirámide, 1992;pp:75-92.
23. Calderón N. Depresión: causas manifiestas y tratamiento. México: Trillas, 1990;pp:57-86.
24. Vallejo R, Gastó F. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Barcelona: Salvat, 1990;pp:23-32.
25. Arranz LL, Blum GB, Saucedo GL, Gutiérrez AR. El deseo de maternidad en pacientes sujetas a tratamientos de reproducción asistida en una institución de salud pública. *Ginecol Obstet Méx* 2001;69:51-56.

Apéndice preauricular: prevalencia, características clínicas y factores de riesgo materno

J. Jesús Pérez Molina,* Mireya Robledo Aceves,* Jorge Román Corona Rivera,** Noé Alfaro Alfaro,*** Juan Francisco Castro Hernández*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia del apéndice preauricular y su relación con los factores de riesgo materno.

Material y método: en un estudio de casos y controles se analizaron 254 neonatos con apéndice preauricular como malformación aislada no considerada parte de un síndrome, y sus controles, todos nacidos en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca entre 1990 y 2003. Los factores de riesgo materno se determinaron mediante una entrevista directa realizada a las madres.

Resultados: la prevalencia de apéndice preauricular fue de 1.96 por cada 1,000 nacidos vivos; una de sus causas fue tener un familiar afectado: RM 19.28 (IC 95%: 4.44-117.60). Esta malformación fue más frecuente entre los casos, debido a factores como consanguinidad entre los padres (RM 3.04; IC 95%: 0.28-76.26), el que la madre tuviera más de 35 años de edad (RM 1.14; IC 95%: 0.53-2.48), que hubiera estado expuesta a alguna enfermedad en el primer trimestre del embarazo (RM 1.23; IC 95%: 0.72-2.12) o hubiera tomado medicamentos (RM 1.11; IC 95%: 0.65-1.92). La diabetes mellitus pregestacional también fue más común en los casos, mientras que en elementos como la ocupación de las madres, los abortos previos y la exposición a solventes orgánicos no se apreciaron diferencias entre los grupos.

Conclusiones: la prevalencia de apéndice preauricular encontrada en este hospital fue semejante a las cifras correspondientes a Latinoamérica y menor a las de Israel y Suecia. Esta malformación, considerada en forma aislada, tiene un importante componente hereditario; sin embargo, es probable que algunos factores teratogénicos, como la diabetes mellitus, incrementen su frecuencia.

Palabras clave: apéndice preauricular, prevalencia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective: To determine prevalence and maternal risk factors associated with preauricular tags.

Material and method: A case-control study of 254 newborns with isolated preauricular tags not considered part of a syndrome and their controls, and who were delivered at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca between 1990 and 2003. The maternal risk factors were demonstrated by means of a direct interview with the mother.

Results: The prevalence of the isolated preauricular tags was 1.96 per 1,000 newborns alive, in a 1.2 men for each woman. The history of another affected relative was strongly associated with preauricular tags (OR 19.28; 95% CI: 4.44-117.60). Infants with preauricular tags frequently showed parents consanguinity (OR 3.04; 95% CI: 0.28-76.26), maternal age ≥ 35 years (OR 1.14; 95% CI: 0.53-2.48), exposure to some disease (OR: 1.23, 95% CI: 0.72-2.12), and drugs use in the first trimester of pregnancy (OR: 1.11; 95% CI: 0.65-1.92). No associations were found for the frequency of abortion, exposure to organic solvents and maternal occupation.

Conclusions: The prevalence of isolated preauricular tags in this population was similar to that reported in other regions of Latin America, but lower to the prevalences in Sweden and Israel. This malformation has an important hereditary component; however, it is probably that some teratogenic factors, such as diabetes mellitus, can increase its frequency.

Key words: preauricular tags, auricular appendages, prevalence, risk factors.

RÉSUMÉ

Objectif : déterminer la prévalence de l'appendice préauriculaire et sa liaison avec les facteurs de risque maternel.

Matériel et méthode : dans une étude cas/contrôles on a analysé 250 nouveau-nés avec appendice préauriculaire comme malformation isolée non considérée comme faisant partie d'un syndrome, et leurs contrôles, tous nés à l'Hôpital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca entre 1990 et 2003. Les facteurs de risque maternel ont été déterminés au moyen d'une entrevue directe réalisée aux mères.

Résultats : la prévalence de l'appendice préauriculaire a été de 1.96 pour chaque 1000 nouveau-nés, étant une de leurs causes le fait d'avoir un parent affecté : RM 19.28 (IC 95% : 4.44-117.60). Cette malformation a été plus fréquente parmi les cas, du fait des facteurs comme consanguinité entre les parents (RM 3.04 ; IC 95% : 0.28-76.26), l'âge de la mère supérieur à 35 ans (RM 1.14 ; IC 95% : 0.53-2.48), qu'elle ait été exposée à quelque maladie pendant le premier trimestre de la grossesse (RM 1.23 ; IC 95% : 0.72-2.12) ou qu'elle aurait pris des médicaments (RM 1.11 ; IC 95% : 0.65-1.92). Le diabète mellite gestatoire a aussi été plus commun parmi les cas, tandis que dans les éléments comme l'occupation des mères, les avortements préalables et l'exposition à des solvants organiques des différences parmi les groupes n'ont pas été appréciées.

Conclusions : la prévalence de l'appendice préauriculaire trouvée à cet hôpital a été semblable aux chiffres correspondants en Amérique Latine et mineure à celle d'Israël et de Suède. Cette malformation, considérée de façon isolée, a une importante composante héréditaire ; cependant, il est probable que quelques facteurs tératogènes, comme le diabète mellite, augmentent sa fréquence.

Mots-clés : appendice préauriculaire, prévalence, facteurs de risque.

RESUMO

Objetivo: determinar a prevalência do apêndice pré-auricular e a sua relação com os fatores de risco materno.

Material e método: num estudo de casos e controles se analisaram 254 neonatos com apêndice pré-auricular como malformação isolada, não considerada parte de um síndrome e seus controles, todos nascidos no Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca entre 1990 e 2003. Os fatores de risco materno determinaram-se mediante uma entrevista direta realizada à mães.

Resultados: a prevalência do apêndice pré-auricular foi de 1,96 por cada 1,000 neonatos vivos, sendo uma das causas o fato de ter um familiar afetado: RM 19,28 (IC 95%: 4,44-117,60). Esta malformação foi mais frequente entre os casos, devido a fatores como consanguinidade entre os pais (RM 3,04; IC 95%: 0,28-76,26), o que a mãe estivesse com mais de 35 anos de idade (RM 1,14; IC 95%: 0,53-2,48), que houvesse estado exposta a alguma doença no primeiro trimestre da gravidez (RM 1,23; IC 95%: 0,72-2,12) ou que tivesse tomado medicamentos (RM 1,11; IC 95%: 0,65-1,92). A diabetes mellitus pré-gestacional também foi mais comum nos casos, enquanto que os elementos como a ocupação das mães, os abortos prévios e a exposição a solventes orgânicos não se notaram diferenças entre os grupos.

Conclusões: a prevalência de apêndice pré-auricular encontrada neste hospital foi semelhante às cifras correspondentes à América Latina e menor às de Israel e a Suíça. Esta malformação, considerada em forma isolada, tem um importante componente hereditário: no entanto, é provável que alguns fatores teratogênicos, como a diabetes mellitus, crescem sua frequência.

Palavras chave: apêndice pré-auricular, prevalência, fatores de risco.

Los apéndices preauriculares son tumoraciones congénitas cutáneo-cartilaginosas de forma nodular, ovoide, sésil o pediculada; son una anomalía común de los arcos branquiales y resultan de una morfogénesis redundante de las seis proliferaciones auriculares mensenquimatosas esperadas, localizadas en los extremos dorsales del primero y del segundo arcos faríngeos (hay tres sobre cada arco), que ocurre entre las dos y las seis semanas de gestación.^{1,2}

Estas malformaciones congénitas menores son importantes desde el punto de vista estético y porque en algunos casos acompañan a otras deformacio-

nes.² Pueden vincularse con diversos síndromes o padecimientos de origen mendeliano, cromosómico, teratogénico o multifactorial. Su frecuencia varía en diferentes regiones geográficas. Todavía no se han estudiado en profundidad como defectos aislados.²

El objetivo de este trabajo fue identificar la prevalencia del apéndice preauricular como malformación aislada y averiguar su relación con algunos antecedentes maternos y con la exposición durante el primer trimestre del embarazo a enfermedades y medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio hospitalario no pareado de casos y controles³ en el que se incluyó a todos los recién nacidos vivos en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, entre enero de 1990 y diciembre de 2003.

Los casos fueron recién nacidos que tuvieran una tumoración cutáneo-cartilaginosa ovoide, sésil o pediculada, única o múltiple, localizada en la parte anterior de la oreja, detectada durante el primer día de vida, y que no padecieran ningún síndrome genético conocido. El grupo control se formó con sujetos nacidos después de los casos, del mismo sexo y sin malformaciones externas. Se incluyeron los neonatos con un peso mayor de 500 gramos o más de dos semanas de gestación.

* Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Salud Reproductiva, Medicina Perinatal y Pediátrica, Departamento de Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil, División de Disciplinas Clínicas.

** Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Departamento de Biología Molecular y Genómica.

*** Instituto Regional de Investigación en Salud Pública. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara y División de Pediatría.

Correspondencia: J. Jesús Pérez Molina. Coordinador de enseñanza e investigación. División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Salvador Quevedo y Zubieta 750, colonia Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: j_jesus8@yahoo.com.mx

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Pérez MJJ, Robledo AM, Corona RJR, Alfaro AN, Castro HJF. Apéndice preauricular, prevalencia, características clínicas y factores de riesgo materno. Ginecol Obstet Mex 2007;75:142-7.

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

En las primeras 24 horas de vida de los recién nacidos se efectuó una entrevista estructurada directa a todas las madres, diseñada con preguntas cerradas, con el fin de determinar si habían estado expuestas a factores de riesgo, como enfermedades, y si habían consumido medicamentos durante el primer trimestre del embarazo.

Se eliminaron los casos y controles en los que las madres no participaron en la entrevista, aunque se consideraron para medir la prevalencia.

En la evaluación de los factores de riesgo, la variable dependiente fue el apéndice preauricular, mientras que las variables independientes fueron consanguinidad entre los padres, antecedente familiar de apéndice preauricular, edad materna mayor de 34 años, ocupación de la madre, abortos previos y exposición durante el primer trimestre del embarazo a medicamentos, solventes orgánicos y a enfermedades.

Se revisaron de forma cuidadosa las hojas de recolección de información de todos los recién nacidos que tuvieron malformaciones congénitas externas durante el periodo de estudio y de los controles para elaborar una base de datos en el programa Excel 2000. Se realizó una prueba piloto para detectar y corregir errores en esta etapa de la investigación.

Para medir la prevalencia de apéndice preauricular, se consideraron numerador todos los recién nacidos con esta malformación y como denominador todos los recién nacidos de más de 20 semanas o más de 500 gramos de peso. Las variables cuantitativas se contrastaron con la prueba *t* de Student para dos muestras independientes y las cualitativas con *chi* al cuadrado. La estimación del riesgo relativo y de la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el apéndice preauricular se llevó a cabo con la razón de momios (RM). En todos los cálculos estadísticos el intervalo de confianza fue del 95%. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

La investigación fue aprobada por los comités de investigación y ética del Hospital Central de Guadalajara, con registro 403/03.

RESULTADOS

De enero de 1990 a diciembre de 2003 se encontraron 254 pacientes con apéndice preauricular de un total de 129,426 recién nacidos, lo que arroja una prevalencia

de 1.96 por cada 1,000 nacidos vivos; 140 (55%) pertenecían al sexo masculino y 114 (45%) al femenino, esto significa una relación de 1.2 hombres por cada mujer.

La comparación de la edad gestacional y el peso entre los casos y los controles no mostró diferencias significativas, aunque la talla fue menor en los primeros (cuadro 1).

Cuadro 1. Edad gestacional y antropometría de los sujetos de estudio

Variable	Casos Media $\pm$ DE	Controles Media $\pm$ DE	<i>p</i> *
Edad gestacional (semanas)	39 $\pm$ 1.6	39 $\pm$ 1.5	0.740
Peso (g)	3185 $\pm$ 567	3198 $\pm$ 559	0.796
Talla (cm)	49.8 $\pm$ 3.5	50.0 $\pm$ 2.5	0.040

* Valor de *p* al comparar las medias por la prueba de la *t* de Student para dos muestras independientes.

DE: desviación estándar.

Nueve (3%) de los 254 sujetos del grupo de casos tuvieron al menos una anomalía congénita adicional: nevos azules y pie equino varo dos pacientes, y dientes natales, labio y paladar hendidos, criptorquidia, polidactilia y hemangioma el resto.

Para asegurar que la muestra de estudio quedara constituida sólo por sujetos con apéndice preauricular aislado y que ningún recién nacido tuviera algún síndrome genético reconocido, se eliminaron los últimos cinco casos con sus controles; por lo que quedaron 249 casos y 249 controles para el análisis subsiguiente.

Aproximadamente 80% de los individuos tuvieron más de un apéndice preauricular. La frecuencia de pacientes con más de un apéndice disminuyó conforme aumentó la cantidad de éstos (cuadro 2). Se

Cuadro 2. Número de apéndices preauriculares en los sujetos de estudio

Número de apéndices preauriculares	Número de sujetos (<i>n</i> = 249)	Porcentaje
Uno	207	83
Dos	27	11
Tres	6	2
Cuatro	2	1
Sin el dato	7	3

eliminaron 30 casos (12%) debido a que en el reporte no se indicó el lado de la cara en que se ubicaba la malformación. En 105 (48%) de los restantes 219 neonatos (88%), el defecto estaba en el lado derecho de la cara, en 90 (41%) en el lado izquierdo y en 24 (11%) en ambos lados.

A las madres de todos los neonatos se les realizó una entrevista para identificar los posibles factores de riesgo; entre los principales se encuentran: el antecedente de un familiar con apéndice preauricular, la consanguinidad entre los padres, ser madre mayor de 34 años y haber estado expuesta durante el primer trimestre del embarazo a enfermedades y a medicamentos (cuadro 3).

COMENTARIO

La prevalencia de apéndice preauricular en este estudio (1.96 por cada 1,000 nacidos vivos) es muy similar a la reportada en otras regiones de México (1.35 por cada 1,000)⁴ y en Venezuela (1.59 por cada 1,000),⁵ pero menor a la de Suecia (5.4 por cada 1,000)⁶ y la de Israel (6.2 por cada 1,000).⁷ Es posible que variables relacionadas con algunos factores de la población, como la permanencia de grupos humanos durante largos periodos en una misma región y los flujos migratorios particulares, entre otras, contribuyan al incremento en las tasas de apéndice preauricular.

Cuadro 3. Factores de riesgo en los recién nacidos con apéndice preauricular

<i>Variables</i>	<i>Casos</i>		<i>Controles</i>		<i>RM</i>	<i>IC</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>			
Familiares con apéndice preauricular	33/249	13.2	2/249	0.8	19.28	4.44-117.60	< 0.001
Consanguinidad entre los padres	3/248*	1.2	1/249	0.4	3.04	0.28-76.26	0.372
Edad materna > 34 años	17/249	6.8	15/249	6.0	1.14	0.53-2.48	0.854
Antecedentes de aborto	20/248*	8.1	20/249	8.0	1.00	0.50-2.01	0.879
Enfermedad en el primer trimestre del embarazo	37/248*	14.9	31/249	12.4	1.23	0.72-2.13	0.502
Medicamentos durante el primer trimestre del embarazo	35/248*	14.1	32/249	12.8	1.11	0.65-1.92	0.779

* Se eliminaron sujetos por no contar con la información.

RM: razón de momios.

IC: intervalo de confianza.

p: valor de p al comparar las proporciones por la prueba de la chi al cuadrado o exacta de Fisher.

Otros antecedentes, como los abortos previos, la exposición a solventes orgánicos y la ocupación de las madres, no tuvieron ninguna incidencia en los grupos de estudio.

El índice de enfermedades durante el primer trimestre del embarazo fue relativamente similar en las madres de los casos y en las de los controles; algunas de ellas tenían cervicovaginitis (RM 2.03; IC 95%: 0.55-8.13) y diabetes mellitus de inicio pregestacional (RM 3.02; IC 95%: 0.28-75.92) (cuadro 4).

La distribución de la frecuencia de los medicamentos utilizados por las madres de los sujetos de estudio durante el primer trimestre del embarazo fue parecida en ambos grupos, con excepción de la glibenclamida, la insulina y el salbutamol, que sólo usaron las madres de los casos, aunque su bajo consumo no permitió realizar análisis adicionales (cuadro 5).

Cuadro 4. Enfermedades durante el primer trimestre del embarazo en las madres de los sujetos de estudio

<i>Enfermedad en la madre</i>	<i>Casos</i>		<i>Controles</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Infección de vías urinarias	14/249	5.6	12/249	4.8
Gripe	10/249	4.0	10/249	4.0
Cervicovaginitis	8/249	3.2	4/249	1.6
Hipertensión arterial	0/249	0	1/249	0.4
Diabetes mellitus pregestacional	3/249	1.2	1/249	0.4
Apendicitis	1/249	0.4	0/249	0
Asma	1/249	0.4	1/249	0.4
Migraña	0/249	0	1/249	0.4
Insuficiencia mitral	0/249	0	1/249	0.4
Ninguna	212/249	85.2	218/249	87.6

Esta malformación fue más común en el sexo masculino (1.2 por cada mujer), lo que concuerda con los datos reportados por Kugelman y colaboradores⁷ en Israel (relación hombre/mujer 1:1). Es probable que

Cuadro 5. Medicamentos usados durante el primer trimestre del embarazo por las madres de los sujetos de estudio

Medicamentos	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Vitaminas y hierro	33/249	13.2	33/249	13.2
Ampicilina	8/249	3.2	6/249	2.4
Óvulos vaginales	4/249	1.6	5/249	2.0
Alfametildopa	1/249	0.4	0/249	0.0
Dicloxacilina	1/249	0.4	0/249	0.0
Eritromicina	0/249	0	1/249	0.4
Otro antibiótico	1/249	0.4	1/249	0.4
Butilhioscina	1/249	0.4	0/249	0.0
Glibenclamida	1/249	0.4	0/249	0.0
Insulina	1/249	0.4	0/249	0.0
Salbutamol	1/249	0.4	0/249	0.0
Ninguna	197/249	79.2	203/249	81.6

esta mayor incidencia en los varones tenga que ver con lo que ocurre en embriones de ratas, en los que se ha observado que las hormonas sexuales masculinas disminuyen la tasa de respiración mitocondrial y de este modo incrementan la sensibilidad a la hipoxia química.⁸

En este estudio, la edad gestacional y el peso de los recién nacidos con apéndice preauricular fueron semejantes a los que encontraron Kugelman y colaboradores⁷ (edad gestacional: 38.8 ± 1.64 vs 39.7 ± 1.2 semanas y peso 3185 ± 559 g vs 3302 ± 320 g). Lo anterior sugiere que el apéndice preauricular, como malformación aislada, tiene poca relación con la edad gestacional y con el crecimiento del neonato. En cuanto a la talla, fue mayor en el grupo de casos, aunque la diferencia estadística no tuvo significado clínico (49.8 cm vs 50.0 cm).

En 3.5% de los neonatos con apéndice preauricular se detectó al menos otra malformación congénita concomitante. En el estudio de Kankkunen y colaboradores⁶ esta cifra fue de 5%, si bien en ambos casos se trató de defectos congénitos menores.

Algunas de las características anatómicas de los apéndices preauriculares de los pacientes de este estudio fueron parecidas a las reportadas por Kugelman y colaboradores:⁷ las malformaciones fueron unilaterales en 86% de los sujetos de esta investigación, en comparación con 89% en el de Kugelman (48 vs 48% del lado derecho y 41 vs 42% del izquierdo) y 12 vs 11% fueron bilaterales. Esto indica que la lateralidad de los

apéndices preauriculares no es influida por diferencias raciales. El predominio de los defectos congénitos del lado derecho de la cara puede relacionarse con observaciones realizadas en embriones de ratas, en los que la maduración mitocondrial derecha demoró más que la izquierda, lo que puede ocasionar que el hemicuerpo de ese lado sea más susceptible a algunos agentes ofensores, como la hipoxia prenatal.⁸

En este estudio se encontró que 16% de los pacientes (41/253) tuvieron al menos un familiar con antecedente de apéndice preauricular, lo que incrementó 19 veces el riesgo de padecerlo. De acuerdo con Kankkunen y colaboradores,⁶ esta cifra es de 24% de los neonatos con la malformación (46/191).

Un dato interesante es que tres sujetos del grupo control tenían antecedentes familiares de defectos congénitos: uno de síndrome de Down, otro de pie equino varo y uno más de labio y paladar hendidos; sólo uno tenía un pariente con apéndice preauricular. Esto sugiere que en ocasiones la malformación se transmite con carácter autosómico dominante. Gao y colaboradores,⁹ tras estudiar a siete familias informativas, confirmaron esta suposición.

El vínculo de esta malformación con la consanguinidad de los padres (RM 3.04; IC 95%: 0.28-76.26) no se pudo comprobar de manera satisfactoria (error tipo 2), debido quizá al reducido tamaño de la muestra. La consanguinidad eleva la probabilidad de que algunos rasgos genéticos se manifiesten con más frecuencia en las siguientes generaciones, lo cual puede asociarse con la herencia multifactorial y la autosómica recesiva.¹⁰

No hubo diferencia en la media de la edad de las madres de los casos y de los controles (24.6 ± 6.4 vs 24.3 ± 6.4 años); sin embargo, hubo mayor frecuencia de este defecto en neonatos cuyas madres tenían más de 34 años de edad, con tendencia a la asociación RM 1.14 (IC 95%: 0.53-2.48). Cleary-Goldman y colaboradores¹¹ encontraron que las mujeres de esta edad se enfrentaban a un riesgo superior de tener hijos con malformaciones congénitas (RM 1.7; IC 95%: 1.2-2.4), entre otros efectos adversos, así como con diabetes mellitus gestacional (RM 2.4; IC 95%: 1.9-3.1). Es probable que gran parte de las malformaciones congénitas se relacione con alguno de los problemas comunes en este grupo de edad, como la diabetes mellitus.

En esta investigación, la exposición a enfermedades durante el primer trimestre del embarazo como factor de riesgo fue ligeramente mayor de uno, pero sin vincularse con el apéndice preauricular. Llama la atención que aunque los padecimientos fueron de naturaleza diversa, la diabetes mellitus de inicio pregestacional fue más común en los casos (3/254 vs 1/254), con tendencia a la asociación (RM 3.02; IC 95%: 0.28-75.92).

Sería conveniente profundizar en el estudio de este posible vínculo, ya que quizá el tamaño de la muestra fue menor al requerido para probarlo o rechazarlo (error tipo 2). La mayor parte de las investigaciones que analizan la relación entre la diabetes pregestacional y las malformaciones congénitas destacan el desarrollo de defectos congénitos mayores. Wang y colaboradores¹² mencionaron que los recién nacidos de madres diabéticas tenían un riesgo ligeramente superior a la unidad de sufrir malformaciones de la oreja, y que la intensidad de la asociación podría verse disminuida por el escaso registro de defectos congénitos menores. Nazer-Herrera y colaboradores¹³ encontraron mayor frecuencia de apéndices preauriculares en hijos de mujeres diabéticas. Existen pruebas de que la diabetes mellitus de inicio pregestacional o gestacional ocasiona daños en el ADN al aumentar el estrés oxidativo y la hiperketonemia, las cuales inducen diversas malformaciones congénitas, incluyendo los apéndices preauriculares de manera aislada, o sindrómica, como el espectro facio-aurículo-vertebral.^{13,14}

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de esta investigación, se puede destacar que la incidencia del apéndice preauricular como malformación aislada (1.96 por cada 1,000 nacidos vivos) es semejante a la reportada en otras regiones de Latinoamérica y menor a la de Suecia e Israel. La fuerte asociación con el antecedente familiar del padecimiento y con la consanguinidad entre los padres sugiere que los apéndices preauriculares, como malformación congénita aislada, pueden tener un componente hereditario (autosómico dominante); sin

embargo, es probable que algunos factores ambientales, como la diabetes mellitus de inicio pregestacional, jueguen algún papel en el origen de esta anomalía, lo que de comprobarse reforzaría la hipótesis de que la heterogeneidad genética se relaciona con el desarrollo de esta malformación.

REFERENCIAS

1. O'Rahilly R, Müller F. *Human embryology & teratology*. 3ª ed. New York: Wiley-Liss, 2001;pp:480-6.
2. Sadler TW. *Embriología médica con orientación clínica*. 8ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2001;pp:376-80.
3. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Designing an observational study: cross-sectional and case-control studies. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, editors. *Designing clinical research an epidemiologic approach*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;pp:107-20.
4. Jiménez-Balderas EA, Salamanca-Gómez F, Martínez-Apac S, Bracho-Solís M. Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985;42:744-7.
5. Cedeño-Rincón R, León A, Romero R. Epidemiología de las malformaciones congénitas externas en una maternidad de Venezuela. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:117-22.
6. Kankkunen A, Thiringer K. Hearing impairment in connection with preauricular tags. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:143-6.
7. Kugelman A, Tubi A, Bader D, Chemo M, Dabbah H. Preauricular tags and pits in the newborn: the role of renal ultrasonography. *J Pediatr* 2002;141:388-91.
8. Paulozzi LJ, Lary JM. Laterality patterns in infants with external birth defects. *Teratology* 1999;60:265-71.
9. Gao JZ, Chen YM, Gao YP. A survey of accessory auricle anomaly. Pedigree analysis of seven cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:194-6.
10. Pinto Escalante D, Castillo Zapata I, Ruiz Allec D, Ceballos Quintal JM. Spectrum of congenital malformations observed in neonates of consanguineous parents. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:5-10.
11. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt1):983-90.
12. Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM. Infants of diabetic mothers are increased risk for oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case control approach. *J Pediatr* 2002;141:611-7.
13. Nazer-Herrera J, García-Huidobro M, Cifuentes-Ovalle L. Congenital malformations among offspring of diabetic women. *Rev Med Chile* 2005;133:547-54.
14. Polanco-Ponce AC, Revilla-Monsalve MC, Palomino-Garibay MA, Islas-Andrade S. Effect of maternal diabetes on human and rat fetal development. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:544-52.

Mecanismos de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Carlos G. Galindo García,* María de Jesús Vega Arias,* Imelda Hernández Marín,* Aquiles R. Ayala*

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración endocrina común que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Se distingue por anovulación crónica e hiperandrogenemia, quizás secundaria a resistencia a la insulina. Los agentes sensibilizantes de insulina se administran con éxito para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. La metformina es una biguanida prescrita para este padecimiento, disminuye la gluconeogénesis hepática e insulinemia, optimiza el metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa (utilización periférica) con mayor incorporación de la misma en el interior de las células; posteriormente, aumentan las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, disminuye la concentración sérica de andrógenos libres y el hirsutismo al administrarse como terapia única durante tres a seis meses, al igual que la resistencia a la insulina y regula los ciclos menstruales en 60 al 70% de los casos. Las tiazolidinodionas son fármacos que disminuyen la concentración plasmática de glucosa (dos a tres meses), la resistencia a la insulina en el hígado y la producción de glucosa hepática. Su mecanismo está mediado por la unión y activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ); éstos disminuyen la concentración plasmática de ácidos grasos libres, glucosa pre y postprandial, insulina y triglicéridos; incrementan las concentraciones de colesterol de alta densidad y disminuyen los de baja densidad. También, corrigen los trastornos menstruales, favorecen la ovulación y disminuyen el hirsutismo. Este estudio revisa los mecanismos de acción de las biguanidas y tiazolidinodionas como agentes que disminuyen la resistencia a la insulina, mejoran la ovulación, fertilidad e hiperandrogenemia.

Palabras clave: resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico, biguanidas y tiazolidinodionas.

ABSTRACT

Polycystic ovarian disease (PCOD) is the most important endocrine abnormality that affects women in reproductive age. It is characterized by chronic anovulation and hyperandrogenemia probably secondary to insulin resistance. Hence insulin sensitizers agents had been used in PCOD. Metformin is a biguanide used in the treatment of PCOD via decrease of hepatic gluconeogenesis and insulinemia; improvement peripheral glucose utilization, oxidative glucose metabolism, nonoxidative glucose metabolism and intracellular glucose transport. Such effects, when this drug is administered alone during 3 to 6 months, increase sex hormone binding globulin (SHBG), reduce free androgens index and hirsutism, decrease insulin resistance, and regulate menses in 60 to 70% of cases. Thiazolidinodiones are drugs that decrease insulin resistance in the liver with hepatic glucose production. Their mechanism of action is through the peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR- γ), that help to decrease plasmatic concentrations of free fatty acids, pre and postprandial glucose, insulin, triglycerides, increased HDL cholesterol and decreased LDL, menses return to normality, with improvement of ovulation and decreased hirsutism. It seems that by modulation and attenuation of insulin resistance, hypoglucemic agents such as metformin and thiazolidinodiones can be used effectively to treat anovulation, infertility and hyperandrogenemia.

Key words: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, biguanides and thiazolidinodiones.

RÉSUMÉ

Le syndrome d'ovaire polykystique est une altération endocrine commune qui touche les femmes en âge reproductif. Il se distingue par anovulation chronique et hyperandrogénie, peut-être secondaire à résistance à l'insuline. Les agents insulino-sensibilisateurs s'administrent avec réussite pour le traitement du syndrome d'ovaire polykystique. La metformine est un biguanide prescrite pour cette souffrance, elle diminue la gluconéogenèse hépatique et insulinémie, optimise le métabolisme oxydatif et non oxydatif du glucose (emploi périphérique) avec majeure incorporation du même à l'intérieur des cellules; postérieurement, les globulines qui transportent hormones sexuelles augmentent, la concentration sérique d'androgènes libres diminue, l'hirsutisme améliore lors de l'administration comme thérapie unique pendant trois à six mois, diminue la résistance à l'insuline et régule les cycles menstruels dans un 60 à 70% des cas. Les thiazolidinediones sont des médicaments qui diminuent la concentration plasmatique de glucose (deux à trois mois), la résistance à l'insuline dans le foie et la production de glucose hépatique. Son mécanisme est régulé par l'union et activation des récepteurs activés par proliférateurs peroxy-somaux gamme (PPAR- γ); ceux-ci diminuent la concentration plasmatique d'acides gras libres, glucose pré et postprandial, insuline et triglycérides; augmentent les concentrations de cholestérol haute densité et diminuent ceux de basse densité. De même, ils corrigent les

troubles menstruels, favorisent l'ovulation et diminuent l'hirsutisme. Cette étude fait une révision des mécanismes d'action des biguanides et thiazolidinediones comme agents qui diminuent la résistance à l'insuline, améliorent l'ovulation, fertilité et hyperandrogénie.

Mots-clés : résistance à l'insuline, syndrome d'ovaire polykystique, biguanides et thiazolidinediones.

RESUMO

O síndrome do ovário policístico é uma alteração endócrina comum que prejudica às mulheres em idade reprodutiva. Distingue-se pela anovulação crônica e hiperandrogenemia, tal vez secundária a resistência à insulina. Os agentes sensibilizantes de insulina administram-se com êxito para o tratamento do síndrome do ovário policístico. A metformina é uma biguanida prescrita para esse padecimento, diminui a gluconeogênese hepática e insulinemia, otimiza o metabolismo oxidativo da glicose (utilização periférica) com maior incorporação da mesma no interior das células; posteriormente, crescem as globulinas transportadoras de hormônios sexuais, diminui a concentração sérica de androgênios livres, melhora o hirsutismo ao administrar-se como terapia única durante três a seis meses, diminui a resistência à insulina e regula os ciclos menstruais em 60 a 70% dos casos. As tiazolidinodionas são fármacos que diminuem a concentração plasmática de glicose (dois a três meses), a resistência à insulina no fígado e a produção de glicose hepática. Seu mecanismo está mediado pela união e ativação dos receptores ativados por proliferadoresperoxisomais gamma (PPAR- γ); estes diminuem a concentração plasmática de ácidos lipídios livres, glicose pré e pos-prandial, insulina e triglicérides; crescem as concentrações de colesterol de alta densidade e diminuem os de baixa densidade. Também corrigem os transtornos menstruais, favorecem a ovulação e diminuem o hirsutismo. Este estudo revisa os mecanismos de ação das biguanidas e tiazolidinodionas como agentes que diminuem a resistência à insulina, melhoram a ovulação, fertilidade e hiperandrogenemia.

Palavras chave: resistência à insulina, síndrome do ovário policístico, biguanidas e tiazolidinodionas.

Los factores de riesgo y teorías acerca del síndrome de ovario poliquístico se relacionan con: Obesidad, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y causas genéticas. Se ha demostrado que el síndrome de ovario poliquístico incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, cáncer endometrial, infertilidad y enfermedades cardiovasculares.

Los mecanismos fisiopatológicos de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo tienen correlación científica con el síndrome de ovario poliquístico. Sus manifestaciones cardinales son: hirsutismo (60%), anovulación (80%), opsomenorrea (45%), amenorrea (26%), acné (24%), obesidad e infertilidad. La incidencia en la edad reproductiva es de 4 a 10%. Las mujeres con esta enfermedad son obesas (50%), padecen diabetes mellitus (30%) y son resistentes a la insulina (50 a

60%).¹ En las variaciones bioquímicas destacan: elevada concentración de testosterona libre, hormona luteinizante e insulina y disminución de globulinas transportadoras de hormonas sexuales. La detección de ovarios poliquísticos no es requisito indispensable para su diagnóstico. La hiperpolimenorrea es un trastorno relacionado con estrogenismo persistente; sin embargo, aparece en menos del 1% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Cerca del 20% de las mujeres que acuden a consulta por infertilidad padecen anovulación y 85 a 90% tienen síndrome de ovario poliquístico. Además, se ha comprobado que 60 a 85% de las pacientes con hirsutismo manifiestan esta enfermedad. No obstante, 7 a 15% de la población general, aún con el síndrome de ovario poliquístico, no padece trastornos menstruales; su principal manifestación es la resistencia a la insulina o mínimas manifestaciones hiperandrogénicas. En la actualidad, el síndrome de ovario poliquístico se considera un diagnóstico de exclusión que obliga a descartar otras enfermedades que produzcan hiperandrogenismo. Es controvertido que varios autores no incluyan a las pacientes con ovarios poliquísticos (por ultrasonido) dentro del síndrome, que tengan oligo-ovulación o anovulación, pero sin hallazgos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo. No significa lo

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

Correspondencia: Dr. Aquiles R. Ayala. Director de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Edificio E, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Galindo GCG, Vega Arias MJ, Hernández MI, Ayala AR. Mecanismo de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex 2007;75:148-54.

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

mismo “síndrome de ovario poliquístico” que “ovario poliquístico”: el primero denota el conjunto de signos y síntomas; el segundo hace alusión a la morfología descriptiva que distingue a los ovarios cuando se estudian por ultrasonografía. Esto ha revolucionado el criterio diagnóstico del síndrome, ya que se tienen imágenes ecosonográficas de poliquistosis ovárica de pacientes que ovulan; sin embargo, también hay pacientes con ovarios morfológicamente sanos, pero no ovulan; éstas padecen trastornos menstruales e hiperandrogenemia o ambos.¹

La elevada concentración de andrógenos produce atresia folicular prematura y anovulación, cierta cantidad pasa a la circulación y causa hiperandrogenemia. Los factores extraováricos son importantes en el mantenimiento o iniciación de la disfunción endocrina ovárica. Entre éstos, la hormona luteinizante es potente estimulador de las células de la teca y de la síntesis de andrógenos. En el síndrome de ovario poliquístico, el incremento de LH y andrógenos se realiza por la retroalimentación de estrógenos y andrógenos, además del efecto positivo de la insulina en las células de la teca al estimular directamente los factores de crecimiento insulínico (figura 1).²

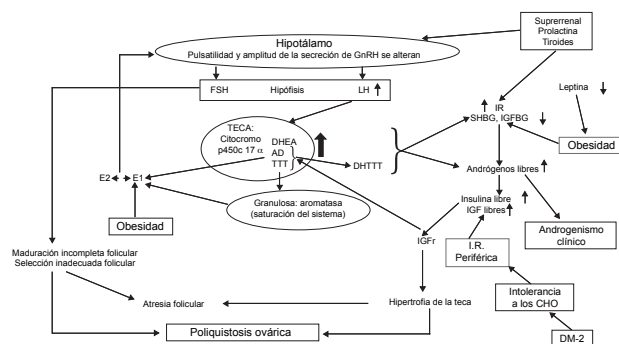
La insulina es una hormona que estimula el ovario. Estudios *in vitro* comprobaron que la insulina

incrementa la síntesis de testosterona en los tejidos estromales de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se ha demostrado que esta hormona estimula directamente la función ovárica, aumenta la síntesis de andrógenos e hipertrofia las células de la teca; también aumenta la resistencia mecánica y local de la ovulación. En dichas células, el citocromo P450c17 α regula las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos del ovario: convierte la progesterona en 17- α -hidroxiprogesterona por medio de la 17- α -hidroxilasa; después, convierte la 17- α -hidroxiprogesterona en androstenediona mediante la acción de la 17-20-desmolasa. Posteriormente, la 17- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa transforma la androstenediona en testosterona. El hiperinsulinismo estimula la actividad del citocromo P450c17 α . Se ha comprobado mayor anabolismo androgénico ovárico en 60% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.³

La estimulación esteroideogénica sistémica persistente produce disfunción hipotalámica y secreción continua (no pulsátil) de la hormona luteinizante; esto resulta en luteinización temprana y atrofia de los folículos. Dichos efectos los ejerce la insulina al aumentar sus secreciones séricas (resistencia); compete directamente con los receptores del IGF (principalmente los tipo 2) en las células de la teca y producen la estimulación en esta zona. La insulina disminuye la síntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, aumenta la fracción libre de testosterona y disminuye su depuración; por lo tanto, el efecto biológico es más prolongado.²

La hiperinsulinemia ocurre por la resistencia de los tejidos (músculos y adipocitos). Genera alteraciones en los receptores, postreceptores y transductores de la información celular, comunes en las pacientes obesas. Sin embargo, en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico aumenta la resistencia a la insulina sin importar el índice de masa corporal, es decir, mujeres obesas y no obesas pueden manifestar resistencia variable a la insulina, a veces no detectable en el suero plasmático, pero evidente en el ovario.²

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico incluye a las pacientes con hiperprolactinemia, acromegalia, hiperplasia adrenal clásica y no clásica, síndrome de Cushing y tumores productores



de andrógenos. Aunque se relacionan con esta enfermedad ovárica, son la causa y no la consecuencia del trastorno.

BIGUANIDAS

La metformina es uno de los tratamientos que se prescriben para controlar la resistencia a la insulina. Este fármaco es una biguanida que se administra desde hace 42 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y desde hace 11 años para el síndrome de ovario poliquístico.^{4,5} Las biguanidas se introdujeron en el decenio de 1950; el fenformin dejó de prescribirse en 1977 porque producía acidosis láctica; la metformina se introdujo en Francia en 1957. Su actividad antihiper glucémica se debe principalmente al mecanismo de acción en los sitios extrapancreáticos; potencializa los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa al interior de la célula (aumenta la oxidación e incorporación de glucógeno). En el hígado, también por incremento de la sensibilidad a la insulina, la metformina inhibe la gluconeogénesis y reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción de la glucosa en el sistema gastrointestinal. Estas propiedades significan que la acción del fármaco depende de la coexistencia de insulina plasmática. La metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos por sus efectos antihiper glucémicos. Los triglicéridos y

el colesterol también se reducen, disminuye el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina de los pacientes. Su vida media es de 1.5 a 3 horas. En 20% de las pacientes se manifiestan efectos adversos, principalmente gastrointestinales, como: anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea. La metformina produce acidosis láctica en menor proporción que fenformin. Estos medicamentos se contraindican en pacientes con insuficiencia renal, hepática, cardiorespiratoria, alcoholismo y edad avanzada.⁴

La administración de metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y menor secreción de la misma. En mujeres obesas con hiperinsulinemia y ovarios poliquísticos se ha comprobado la disminución de la actividad androgénica. Cuando desciende la concentración de testosterona sérica, por disminución de su síntesis, aumentan las globulinas transportadoras de hormonas sexuales.³ La prescripción de metformina, como tratamiento único durante tres a seis meses, disminuye el hirsutismo, resistencia a la insulina y regula los ciclos menstruales en 60 a 70% de los casos (independientemente del índice de masa corporal). Otros estudios reportan, después de seis meses de tratamiento, disminución en la concentración de hormona luteinizante y en el índice de masa corporal e índice cintura-cadera.⁵

En algunos estudios se han prescrito dosis de metformina de 1,000 a 1,500 mg diarios, divididos en dos o tres dosis. Hace poco se publicó un metanálisis en

Cuadro 1. Mecanismos de acción de los sensibilizantes de insulina y dosis administradas en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

<i>Insulino sensibilizante</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Dosis</i>
Biguanidas	Optimiza la utilización de glucosa periférica. Aumenta el metabolismo oxidativo y no oxidativo de glucosa. Incrementa el transporte intracelular de glucosa. Disminuye la gluconeogénesis hepática. Disminuye la insulinemia. Incrementa la actividad del receptor celular tirocincinasa. Disminuye la absorción de glucosa en el intestino. Disminución de peso corporal. Disminución de andrógenos libres.	Metformina: 1,000 a 1,500 mg diarios, vía oral.
Tiazolidinodionas	Activación de los receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ). Optimiza la utilización de glucosa periférica. Incrementa el transporte de glucosa intracelular. Disminuye la gluconeogénesis hepática. Disminuye la insulinemia.	Pioglitazona: 15, 30 ó 45 mg diarios, vía oral. Rosiglitazona: 4 u 8 mg diarios, vía oral.

mujeres sin obesidad y con síndrome de ovario poliquístico donde disminuyeron las concentraciones de testosterona sérica y androstenediona (cuadro 1 y figura 2).⁶

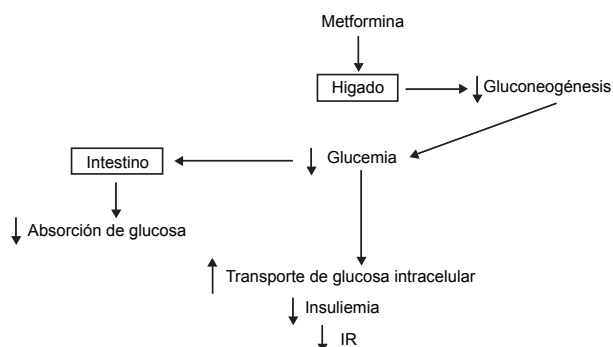


Figura 2. Mecanismo de acción de la metformina. Muestra sus efectos en el hígado, intestino y suero plasmático; IR: Insulino resistencia.

THAZOLIDINODIONAS

Las tiazolidinodionas como agentes sensibilizantes de insulina constituyen una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Éstas disminuyen la concentración plasmática de glucosa a largo plazo (dos a tres meses); por lo tanto, son malos como tratamiento hipoglucemiante de efecto agudo. Al principio disminuyen la resistencia a la insulina en el hígado y la producción de glucosa hepática.⁷

Aún se investiga su mecanismo de acción, pero algunas de sus acciones están mediadas a través de la unión y activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ). Son receptores nucleares con función reguladora en la diferenciación celular, especialmente de adipocitos, aunque se expresan en otros tejidos como el hígado y el músculo esquelético; regulan la transcripción de genes que responden a la insulina en el control de la glucosa y el metabolismo lipídico. Además, activan otros receptores de su misma familia como los PPAR- α y PPAR- δ .⁸

Los principales efectos de las tiazolidinodionas son: disminuir las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, triglicéridos, glucosa pre y posprandial e insulina; incrementar la concentración de colesterol de alta densidad y disminuir la de baja densidad;

disminuir los factores inhibidores del plasminógeno tipo I, agregación plaquetaria, grasa intra-abdominal y tensión arterial.⁷ Además de sus ventajas en los casos de resistencia a la insulina, revierten alteraciones endocrinas y metabólicas como el hiperandrogenismo; aumentan la concentración de globulinas transportadoras de esteroides sexuales, disminuyen la concentración de hormona luteinizante, corrigen los trastornos menstruales y favorecen la ovulación.⁹

La troglitazona fue la primera tiazolidinodiona prescrita para el síndrome de ovario poliquístico. Entre sus acciones están: aumenta el efecto de la insulina en los tejidos periféricos y mejora la sensibilidad a la misma. En Marzo del 2000 se retiró del mercado debido a su toxicidad hepática.⁸ En 1996, Dunaif y col.^{8,9} la administraron en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y reportaron notable disminución del hiperandrogenismo. Hasegawa y col.⁹ demostraron que la administración de troglitazona suprime significativamente las concentraciones de insulina, testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfatada; también, disminuye la concentración de hormona luteinizante y mejora la ovulación debido a la reducción general y local (intrafolicular) de la concentración de andrógenos. Azziz y col.¹⁰ demostraron el efecto terapéutico de la troglitazona en la ovulación. Los autores reportaron 60% de ciclos ovulatorios en pacientes que recibieron 600 mg al día de este fármaco; el índice ovulatorio fue similar al reportado por otros investigadores que administraron inductores de la ovulación, como el citrato de clomifeno. La administración de 300 mg de troglitazona fue moderadamente satisfactoria en la inducción de la ovulación; la dosis de 150 mg no resultó eficaz para mejorarla. Se observó, además, incremento del peso corporal (1 kg) con la dosis más alta de troglitazona; se reportó insuficiencia hepática aguda en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la cual pudo relacionarse con daño hepatocelular y no con la edad, género o dosis diaria.

La pioglitazona y rosiglitazona son tiazolidinodionas disponibles en el mercado farmacéutico para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Romualdi y col.⁹ demostraron que las pacientes con este padecimiento, tratadas con pioglitazona, redujeron su sensibilidad a la insulina y la depuración

de insulina hepática, así como sus concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, mejoraron la ciclicidad menstrual y los signos clínicos de hiperandrogenismo. Sepilian y col.¹⁰ reportaron que los efectos de la rosiglitazona, en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, disminuyeron la producción de andrógenos ováricos (testosterona total y libre), incrementaron las globulinas transportadoras de hormonas corticoesteroides, redujeron la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa (disminución significativa en la insulina y la glucosa en ayuno). Belli y col.¹⁰ evaluaron los efectos de la rosiglitazona en la resistencia a la insulina, los factores de crecimiento y las alteraciones reproductivas en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El estudio reportó disminución significativa de la concentración plasmática de hormona luteinizante, quizás secundaria a la disminución en la concentración de insulina. No hubo cambios en las concentraciones séricas de andrógenos debido a que las globulinas transportadoras de corticoesteroides sexuales permanecieron sin cambios; los ciclos menstruales (4 mg al mes de tratamiento) se normalizaron, el índice de masa corporal permaneció sin cambios y disminuyó el índice cintura-cadera, lo cual indicó redistribución de la grasa abdominal (cuadro 1 y figura 3).¹¹

En estudios preclínicos, las tiazolidinodionas producen expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga. No están indicadas en pacientes con padecimientos cardíacos clase 3 y 4, según la Asociación Cardíaca de Nueva York, a menos que el efecto esperado supere el riesgo potencial. Es raro que haya retención de líquidos y aumento rápido o excesivo de peso. La rosiglitazona y pioglitazona no han demostrado efectos adversos significativos en la función renal o hepática de las pacientes tratadas.⁴

Las tiazolidinodionas son agentes sensibilizantes de insulina que disminuyen las alteraciones endocrinas y reproductivas en las pacientes con o sin resistencia a esta hormona y síndrome de ovario poliquístico. En la actualidad, se tiene en el mercado la presentación farmacológica de 2 ó 4 mg de rosiglitazona y 500 mg de metformina, que es eficaz en el tratamiento de casos sin respuesta a la administración de un solo agente insulino sensibilizante.⁴

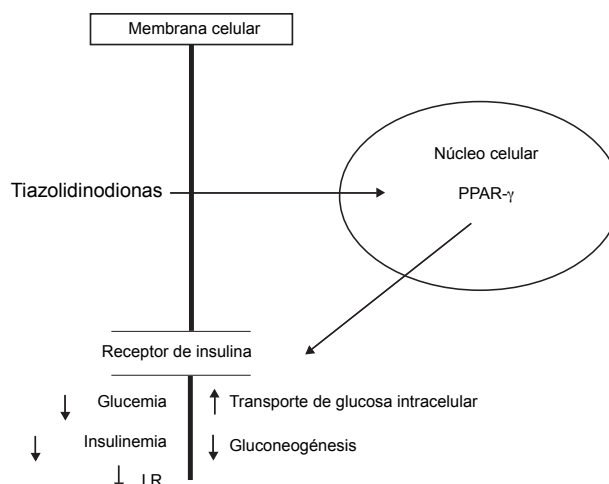


Figura 3. Las tiazolidinodionas actúan en las células y posteriormente sensibilizan el receptor de insulina. PPAR-γ: receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma; IR: insulino resistencia.

CONCLUSIÓN

Las biguanidas y tiazolidinodionas son agentes sensibilizantes de insulina que se administran con éxito en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. La metformina funciona en los sitios extrapancreáticos, potencializa el efecto metabólico de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa en el interior de la célula (aumenta la oxidación celular e incorporación de glucógeno). En el hígado, también por incremento en la sensibilidad a la insulina, inhibe la gluconeogénesis, reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción gastrointestinal de la glucosa; tales propiedades significan que la acción de la metformina depende de la coexistencia de insulina plasmática. También tiene efectos favorables en el metabolismo de las grasas y los triglicéridos; disminuye el colesterol, el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina. En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico disminuye la actividad androgénica al incrementar las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, regula los ciclos menstruales, favorece la ovulación y la fertilidad en un lapso aproximado de tres a seis meses. Las tiazolidinodionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona, funcionan a través de la unión y activación de receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma (PPAR-γ); estos

receptores activan los PPAR- α y PPAR- δ . Sus efectos principales implican: disminución de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa pre y postprandial, insulina, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. Por lo tanto, corrigen los trastornos menstruales, disminuyen la concentración plasmática de andrógenos y favorecen la ovulación. Son efectivas las biguanidas o tiazolidinodionas como esquema de tratamiento en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico obesas y no obesas, con resistencia o no a la insulina.

REFERENCIAS

1. Azzis R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005;83(5):1343-6.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
3. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 (alpha) activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-23.
4. Hardman JG, Goodman GF, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2000;p:60.
5. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(1):101-6.
6. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):214-20.
7. Akhil A, Pendergrass M, Granda R. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinodiones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
8. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
9. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1210-8.
10. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:60-65.
11. Ortiz D, Hernández I, Ayala A. Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:315-27.

Operación de Burch: experiencia a 45 años de historia

Juan Carlos Avilez Cevalco,* Esther Silvia Rodríguez Colorado,** Laura Escobar del Barco,*** Carlos Ramírez Isarraraz***

RESUMEN

Han pasado 45 años desde que John C. Burch describió por primera vez su técnica de colposuspensión al ligamento de Cooper para el manejo quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Casi medio siglo después el legado aún vive. Su técnica, con las modificaciones posteriores, ocupa un lugar privilegiado entre las opciones quirúrgicas para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, tanto que en la actualidad se considera el patrón de referencia con el que todas las nuevas técnicas quirúrgicas deben compararse para medir su efectividad. Los recientes progresos en el conocimiento y la estandarización de la urodinámica femenina han permitido evaluar de manera más precisa los casos susceptibles de ser operados. Es así como se han optimizado los resultados, pues las complicaciones, relativamente raras, no son graves. Con tasas de éxito de casi 90% en seguimientos de 5 a 10 años, y del 69% en seguimientos de 10 a 20 años, la uretropexia de Burch aún aportará mucho al tratamiento de la incontinencia urinaria femenina. La presente es una revisión temática en la que se incluyeron 33 artículos relacionados con el tema, obtenidos de la base de datos Ovid.

Palabras clave: operación de Burch, colposuspensión, uretropexia, incontinencia urinaria de esfuerzo.

ABSTRACT

It has been 45 years since John C. Burch first described his "colposuspension of the Cooper's ligament" technique for the surgical management of stress urinary incontinence. Half a century later, his legacy remains alive. His technique, and its further modifications, still occupies a privileged place among the surgical options for the management of the stress urinary incontinence. Even now, Burch procedure is considered the gold standard with which all the other new techniques must be compared in order to measure their effectiveness. In the past few years, there have been important advances in the knowledge and standardization of the female urodynamics. This has increased the accuracy of the medical assessments to have a better selection for this surgical procedure. Then, with the technique focused on such cases, the results of the procedure have been optimized, considering that its complications are not serious and they are relatively infrequent. The success rates of this technique are up to approximately 90% in 5 to 10 years follow-ups and 69% in 10 to 20 years follow-ups. Therefore, it is believed that Burch's urethropexia continues contributing greatly to the management of the stress urinary incontinence. This revision includes 33 articles, all of them related with this matter from Ovid database.

Key words: Burch procedure, colposuspension, urethropexia, stress urinary incontinence.

RÉSUMÉ

45 ans se sont déjà passés depuis que John C. Burch avait décrit pour la première fois sa technique de colposuspension au ligament de Cooper pour le traitement chirurgical de l'incontinence urinaire d'effort. Après un demi-siècle l'héritage vit encore. Sa technique, avec les modifications postérieures, occupe une place privilégiée parmi les choix chirurgicaux pour le traitement de l'incontinence urinaire d'effort, tant et si bien qu'elle est considérée comme le standard avec lequel toutes les techniques chirurgicales doivent se comparer afin de mesurer leur efficacité. Les progrès récents dans la connaissance et la standardisation de l'urodynamique féminine ont permis d'évaluer de manière plus précise ces cas qui sont éligibles pour traiter chirurgicalement. Ainsi, avec la technique focalisée sur ce groupe on a optimisé les résultats, car les complications, relativement rares, ne sont pas graves. Avec des taux de réussite de presque 90% dans des suivis de 5 à 10 ans, et de 69% dans des suivis de 10 à 20 ans, l'urétropexie de Burch apportera encore beaucoup au traitement de l'incontinence urinaire féminine. Celle-ci est une révision thématique dans laquelle on a inclus 33 articles liés avec le sujet, obtenus de la base de données Ovid.

Mots-clés : chirurgie de Burch, colposuspension, urétropexie, incontinence urinaire d'effort.

RESUMO

Passaram 45 anos desde que John C. Burch descreveu pela primeira vez sua técnica de colposuspensão ao ligamento de Cooper para o manejo cirúrgico da incontinência urinária de esforço. Quase meio século depois o legado ainda vive. Sua técnica, com as posteriores mudanças, ocupa um lugar privilegiado entre as opções cirúrgicas para o tratamento da incontinência urinária de esforço, tanto é que na atualidade considera-se o standard de ouro com o qual todas as novas técnicas cirúrgicas devem se comparar para medir a sua efetividade.

Os recentes progressos no conhecimento e padronização da urodinâmica feminina permite avaliar de maneira mais exata aqueles casos que são elegíveis para o manejo cirúrgico. Assim, com a técnica focada em tal grupo tem se otimizado os resultados, pois as complicações relativamente estranhas, não são graves. Com taxas de sucesso de quase 90% em acompanhamentos de 5 a 10 anos, e de 69% em acompanhamentos de 10 a 20 anos, a uretropexia de Burch ainda dará muito ao tratamento da incontinência urinária feminina. Esta é uma revisão temática na que foram incluídos 33 artigos relacionados com o tema e se obtiveram da base de dados Ovid.

Palavras chave: operação de Burch, colposuspensão, uretropexia, incontinência urinária de esforço.

Aún cuando a menudo las pacientes tienden a ocultar el padecimiento por vergüenza, la incontinencia urinaria ha sido un problema de salud en la mujer que desde principios del siglo pasado llamó la atención de muchos cirujanos.

Hacia 1914 Howard Kelly describió la plicatura suburetral como mecanismo quirúrgico corrector de la incontinencia urinaria, con resultados efectivos para la época. Los cirujanos Victor Marshall, Andrew Marchetti y Kermit Krantz obtuvieron un logro importante cuando describieron la fijación de la fascia vaginal en la sínfisis del pubis como mecanismo de continencia, lo que constituyó una nueva era en los procedimientos quirúrgicos antiincontinencia. Sin embargo, dos problemas limitaron la difusión de la técnica: la osteítis púbica postoperatoria y la imposibilidad de corrección del cistocele.¹

John Christopher Burch, profesor de ginecología de la Universidad de Vanderbilt, al observar estas complicaciones, lleva a cabo en 1958 la primera uretropexia retropúbica con fijación de la fascia vaginal hacia el ligamento de Cooper (ileopectíneo). Esta técnica, descrita por primera vez en 1961, evitaba la osteítis púbica, corregía el cistocele y proveía un medio más firme y seguro para fijar las suturas (figura 1).²



Figura 1. John Christopher Burch.

En 1976, Emil Tanagho propuso una variante de la técnica de Burch. Como observó que la colocación de suturas muy cerca de la uretra ocasionaba erosión de la musculatura esfinteriana, propuso que se ubicaran a 2 cm por fuera de la uretra media (el primer par) y a 2 cm por fuera del cuello vesical (el segundo par), con el fin de prevenir daño por este mecanismo de continencia. Esta modificación fue ampliamente adoptada por ginecólogos, urólogos y uroginecólogos.³

Hasta hoy la operación de Burch, con la modificación de Tanagho, se considera el patrón de referencia en la operación antiincontinencia, y es el parámetro contra el que se compara la eficacia de cualquier procedimiento de este tipo.

La presente revisión se sustenta en los principales artículos científicos encontrados en la base de datos de Ovid. Se exponen los principales temas relativos a la operación de Burch: evaluación inicial de la paciente, técnica quirúrgica, complicaciones y resultados. Todo lo que ratifica, con base en pruebas, que hasta estos

* Médico residente de sexto año, urología ginecológica.
** Coordinadora de urología ginecológica.
*** Médico adscrito, coordinación de urología ginecológica. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Avilez Cevalco. Coordinación de urología ginecológica, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF.
Recibido: mayo, 2006. Aceptado: enero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Avilez CJC, Rodríguez CES, Escobar del Barco L, Ramírez IC. Operación de Burch: experiencia a 45 años de historia. Ginecol Obstet Mex 2007;75:155-63.
La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

principios del siglo XXI la uretropexia de Burch sigue siendo el patrón de referencia para la corrección quirúrgica de la incontinencia femenina.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La incontinencia urinaria debe abordarse bajo la premisa de que es tanto síntoma, como signo y enfermedad. En tanto síntoma, las pacientes se quejan de pérdida de orina cuando tosen, se ríen o realizan esfuerzos. El síntoma se convierte en signo cuando se puede probar la pérdida urinaria, mediante aumento de la presión abdominal. La incontinencia urinaria de esfuerzo se debe a que la presión intravesical iguala o supera la presión uretral durante los incrementos de presión intraabdominal. Por tanto, la enfermedad se diagnostica al probar el cambio de presión descrito en ausencia de actividad del músculo detrusor.

En general, la incontinencia urinaria es bastante común en algunos grupos etarios, y puede afectar hasta 40% de las mujeres. Se convierte en problema significativo cuando trastorna las actividades diarias de la paciente, caso en que el abordaje diagnóstico debe llevarse a cabo con precisión.

La evaluación puede consistir en simple observación, cistometría de consultorio, urodinámica multicanal, ultrasonido o incluso videourodinamia. Una vez llevada a cabo, el clínico debe ser capaz de diagnosticar a la paciente con incontinencia urinaria de esfuerzo, de urgencia o mixta.

La prueba del hisopo, o Q-tip test, tiene valor porque determina qué pacientes tienen hipermovilidad uretral, que refleja soporte deficiente de la uretra proximal y se define como el desplazamiento del hisopo más de 30° en reposo y durante la maniobra de Valsalva. Si la prueba es negativa (ausencia de hipermovilidad uretral o desplazamiento del hisopo menor a 30°) el éxito de la operación de Burch es menor. Bergman y colaboradores, en 1989, probaron que la tasa de fracasos luego de uretropexia de Burch en pacientes con Q-tip test negativo e incontinencia urinaria de esfuerzo fue del 53%, dato relevante en pacientes a quienes se practicará uretropexias retropúbicas o colocación de cintas vaginales, pues la prueba negativa indica ausencia de defecto anatómico en el soporte uretral. Sin embargo, la hipermovilidad uretral

no tiene valor predictivo en la aparición de incontinencia urinaria. La prueba del hisopo negativa (por efecto de la colposuspensión) en el postoperatorio de uretropexia de Burch se relaciona con curación en 90% de pacientes con incontinencia.^{4,5}

Los estudios de urodinámica suelen realizarse tanto antes como después de la operación, y proveen información detallada y medidas cuantitativas sobre la presión uretral y la aparición o ausencia de contracciones del detrusor. Aunque la videourodinamia provee datos visuales de los defectos anatómicos que pueden ser responsables de la incontinencia urinaria de esfuerzo, no se ha demostrado que su práctica mejore los resultados postoperatorios. De hecho, salvo raras excepciones, algunos parámetros urodinámicos, como la longitud funcional de la uretra y la presión de cierre uretral, tienen poca mejoría cuando se evalúan en el postoperatorio.^{6,7}

En pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo también es común encontrar detrusor hiperactivo, en rangos de 18 a 79.3%.⁸ Karram y Bhatia estudiaron a 52 pacientes con incontinencia urinaria mixta, con urodinámica probada, y no se logró predecir para cuáles pacientes el abordaje quirúrgico o el farmacológico por sí solos eran más satisfactorios. Finalmente, recomiendan que en todos los casos de incontinencia urinaria mixta se proceda primero al tratamiento médico, para evitar la operación en pacientes en quienes se logre manejo exitoso con dichas medidas.⁹

PARÁMETROS URODINÁMICOS PREDICTIVOS DE ÉXITO

Ciertas condiciones preoperatorias pueden afectar la tasa de éxito quirúrgico. Por ejemplo, las pacientes a las que se les practica la operación, con detrusor hiperactivo no probado, pueden clasificarse como fracaso quirúrgico si se encuentra fuga de orina en el postoperatorio. Stanton y colaboradores¹⁰ encontraron que si había detrusor hiperactivo, éste podía ser factor de riesgo para considerar como fallido el procedimiento antiincontinencia. El hallazgo de uretra con baja presión es decisivo, pues la tasa de éxito mediante los procedimientos convencionales suele ser baja. En síntesis, los diagnósticos correctos permiten tratamientos adecuados y efectivos.

Aunque algunos autores encontraron que la urodinámica preoperatoria de rutina no es indispensable, puede ser de ayuda en muchos sentidos:⁸

1. Identifica a las pacientes con detrusor hiperactivo, en las que debe evitarse la operación (si es hallazgo único).

2. Prueba aparición de incontinencia urinaria mixta, de manera que primero pueda hacerse el abordaje médico antes del procedimiento quirúrgico.

3. Ayuda a distinguir entre las pacientes con fracasos quirúrgicos verdaderos y las que tenían y continúan con el detrusor hiperactivo, y también de las que tienen el trastorno *de novo*.

4. Identifica a las pacientes con uretras de baja presión, definida como cierre uretral menor a 20 cmH₂O, o puntos de pérdida abdominal con presiones vesicales menores a 60 cmH₂O (disfunción intrínseca del esfínter uretral). Estas pacientes se beneficiarían más de procedimientos oclusivos tipo cabestrillo que de operaciones convencionales.

Los parámetros urodinámicos específicos se listan y explican en el cuadro 1.

Cuadro 1. Parámetros urodinámicos predictivos de resultado quirúrgico en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo.

Parámetro urodinámico	Interpretación-relación
UPP*	Presión máxima de cierre uretral (PMCU) < 20 cmH ₂ O, hallazgo en 76% de mujeres con fracaso posterior a la operación de Burch. El 81% con éxito quirúrgico posterior a operación de Burch, tiene PMCU > 20 cmH ₂ O. ¹¹
Presiones del detrusor al vaciamiento	Presiones del detrusor al vaciamiento < 15 cmH ₂ O predisponen a trastornos de vaciamiento postoperatorios (42 vs. 18%). ¹²
Prueba del hisopo (Q tip test)	El 90% de mujeres con Q-tip test negativo en el postoperatorio tuvo cura. ¹³ La incontinencia urinaria de esfuerzo con Q-tip test negativo se relaciona en 53% con fracaso posterior a operación de Burch. ⁵
PTR**	La PTR mejoró significativamente en pacientes con continencia en el postoperatorio. Mientras más alta sea la PTR, más probable es la cura, pero no hay valor predictivo para la incontinencia. ^{9,14}

*UPP, *urethral pressure profile* (perfil de presión uretral).

**PTR, *pressure transmission ratio* (tasa de transmisión de presión).

Factores de riesgo no urodinámicos para fracaso quirúrgico

Muchos estudios se han llevado a cabo con la intención de identificar a pacientes en riesgo de fracaso quirúrgico. Alcalay y colaboradores¹⁵ estudiaron a 109 pacientes sometidas a operación de Burch a quienes se les dio seguimiento durante 10 a 20 años luego del procedimiento. Los únicos factores de riesgo identificados para fracaso quirúrgico fueron: operación antiincontinencia previa, peso mayor a 80 kg y pérdida excesiva de sangre (mayor a 1,000 mL).

OPERACIÓN DE BURCH: TÉCNICA ORIGINAL

Burch modificó la uretropexia de Marshall-Marchetti-Krantz cuando encontró que las suturas de una de sus pacientes se desprendían de la sínfisis del pubis. En un primer momento propuso fijar la sutura paravaginal a la línea blanca (arco tendinoso de la fascia endopélvica), pero encontró el mismo problema, para descubrir que el ligamento pectíneo (de Cooper) es un buen medio de fijación (figuras 2a y 2b).²

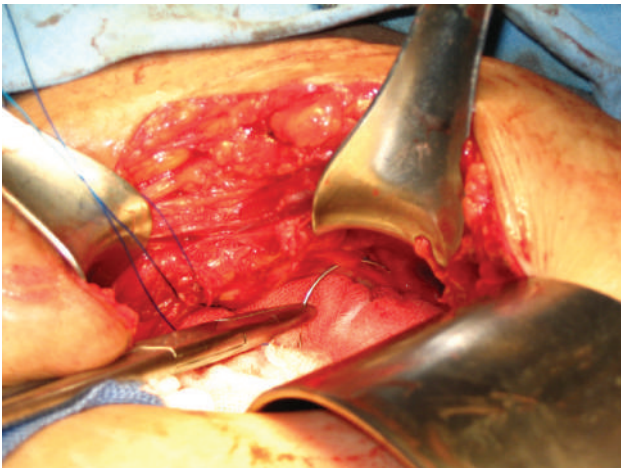


Figura 2a. Operación de Burch. Fijación de la fascia vaginal al ligamento de Cooper.

La técnica original fue descrita en 1961: “Mediante incisión vertical se abre el espacio de Retzius, y el hueso púbico, el ligamento de Cooper y las paredes laterales de la pelvis se exponen mediante disección roma y con filo en el plano avascular. Se inyecta leche estéril dentro de la vejiga y ésta literalmente se absorbe

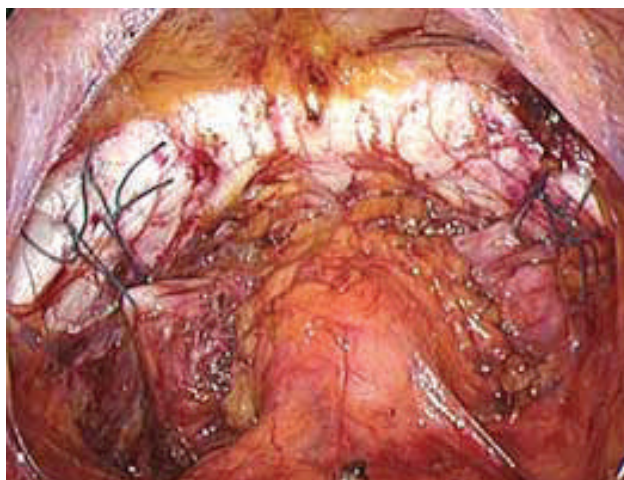


Figura 2b. Operación de Burch. Fijación de la fascia vaginal al ligamento de Cooper.

del tejido paravaginal mediante el uso de esponja con soporte contra el dedo índice izquierdo que empuja hacia arriba y lateralmente la vagina”.

Se emplearon tres pares de sutura tipo catgut crómico núm. 2, que atravesaban la fascia paravaginal y la pared vaginal, excepto la mucosa, y se anclaron luego al ligamento de Cooper.

Burch notó que la aproximación del tejido “solía ser perfecta”, pero no siempre posible o deseable. La tensión en las suturas debía evitarse e indicó que el uso de catgut crómico era bueno por ser absorbible: la morbilidad en el postoperatorio se reducía si de manera inadvertida se atravesaba dicha sutura en la vagina o en la vejiga. Recomendó el drenaje en el espacio de Retzius en caso de que hubiera sangrado o lesión vesical.²

Si el procedimiento era exitoso, la vagina formaba una cinta ancha que daba soporte al cuello vesical. Burch observó cambios demostrables en la posición uretral, elevación del cuello vesical y cambios en el ángulo uretrovesical.²

Modificaciones a la técnica original

Tanagho describió su modificación al procedimiento de Burch en 1976 y su técnica operatoria se ha convertido en la referencia más citada para esta operación. Recomendó la incisión suprapúbica transversa o de línea media para acceder al espacio de Retzius. El cuello vesical se identifica mediante catéter Foley, 22

o 24 French, con balón de 5 mL. Se identifica la cara anterolateral de la vagina y se procede a disecar la grasa superpuesta para permitir el anclaje adecuado de la sutura. Entonces se colocan dos pares de suturas Dexon (ácido poliglicólico) núm. 1: el primer par en la uretra media y el segundo en la unión uretrovesical (la sutura más crítica), 2 cm por fuera de la uretra y a 2 cm del cuello vesical. Con pinzas finas se puede tomar el tejido perivaginal donde se atravesarán las suturas, con el fin de mejorar la exposición. Estas suturas atraviesan luego el ligamento de Cooper y se atan de manera secuencial, primero las más distales. El grado de elevación de la sutura debe determinarse mediante los dedos introducidos en la vagina, sin intentar juntar la fascia vaginal al ligamento de Cooper. De hecho, se sugiere que la distancia debe permitir la introducción de dos dedos entre el pubis y la uretra. Esto “elimina la posibilidad de obstrucción postoperatoria o la falsa continencia creada por compresión y obstrucción”. Al concluir el procedimiento se cambia la sonda Foley ancha por una de calibre 16, en caso de sangrado se colocan drenajes de Penrose en el espacio retropúbico. En cuanto a la actividad luego de la operación, Tanagho recomienda restringirla durante tres o cuatro meses.¹⁶

Otras modificaciones y procedimientos acompañantes

Stanton publicó en 1984 su versión de la colposuspensión de Burch. La exposición al espacio de Retzius fue similar a la técnica original, como sutura utilizó ácido poliglicólico núm. 1 que se pasaba por la fascia paravaginal y luego se dirigía al ligamento de Cooper. Se deja un catéter suprapúbico y drenaje del espacio retropúbico.¹⁷

Diversos estudios comprobaron que en la actualidad los cirujanos utilizan partes de cada técnica para realizar el procedimiento. El uso del catgut crómico se sustituyó con suturas de reabsorción lenta, como el ácido poliglicólico o poliglactínico, o bien suturas permanentes.¹⁸

Colocar las suturas en el sitio correcto es decisivo para el óptimo resultado quirúrgico. La práctica de la cistoscopia en el transoperatorio es un procedimiento ampliamente adoptado en la actualidad, que permite detectar la aparición de suturas en la vejiga, lesiones vesicales y garantiza el flujo uretral.

Se consideraba que llevar a cabo la histerectomía concomitante era importante para el éxito de la operación antiincontinencia, pero Stanton y Cardozo¹⁹ no encontraron pruebas de su necesidad. La histerectomía debe limitarse a los casos en los que haya indicación ginecológica para extirpar el útero.

Se informa de otros procedimientos concomitantes a la uretropexia de Burch, entre los que se incluyen las culdoplastias de Moschowitz, Halban o McCall. En algunos casos son rutinarias y en otros sólo cuando se prueba fondo de saco rectouterino profundo, para prevenir el enterocele postoperatorio yatrógeno.²⁰

En cuanto al número y la localización de las suturas y los procedimientos concomitantes, aún no hay diferencias en las tasas de éxito de las técnicas descritas por Burch (1961), Tanagho (1976) y Stanton (1976, 1984).²¹

Mecanismo de continencia

Tradicional y ampliamente se ha informado que la operación de Burch restaura el soporte de la uretra media y el cuello vesical mediante la fijación de la fascia vaginal en el ligamento de Cooper, lo que recupera el mecanismo de continencia ante incrementos de la presión abdominal. Digesu y colaboradores, en 2004, plantearon la posibilidad de que esta técnica también ocasionara cambio de posición del músculo elevador del ano (haz pubovisceral/pubovaginal), de manera que la distancia entre éste y el cuello vesical fuera menor a consecuencia de la uretropexia. En dicho estudio, realizado con base en imágenes de resonancia magnética nuclear, se encontró que el hallazgo es más frecuente en pacientes curadas que en las no curadas, con diferencia estadística significativa. Por lo que se planteó el hecho de que el reposicionamiento del músculo elevador del ano, a consecuencia de la uretropexia, también contribuya al mecanismo de cierre uretral, y se aconseja que las suturas en la fascia vaginal se coloquen en sentido transversal para lograr dicho acercamiento entre el cuello vesical y el músculo elevador del ano.²²

Tasas de éxito y fracaso

Entre los procedimientos quirúrgicos antiincontinencia, la colposuspensión de Burch es la técnica que más se realiza y contra la que todos deben com-

pararse en términos de efectividad, dificultad técnica e inocuidad.

Sin embargo, es difícil comparar el éxito entre autores si se toma en cuenta que sus técnicas operatorias son distintas, las pacientes seleccionadas para el procedimiento pudieron tener características diversas, la duración del seguimiento varía y los criterios de éxito y fracaso a menudo son diferentes.

En la mayor parte de los estudios las estadísticas probaron que sí había malos resultados con la técnica, que aparecían desde el comienzo y que las recurrencias luego de 20 meses eran raras. Alcalay y colaboradores probaron tasas de éxito continuo de 69% luego de 10 a 20 años del procedimiento, lo que sugiere que el seguimiento de al menos 5 a 10 años es necesario para evaluar el éxito de los procedimientos antiincontinencia.¹⁵

Otro aspecto importante es la variación entre las tasas de éxito subjetivas y objetivas, que destacan el hecho de que los parámetros objetivos son indispensables para la evaluación de los resultados. Herbertsson y colaboradores, en un estudio a 72 pacientes, encontraron que cinco de siete pacientes no curadas respecto de parámetros objetivos, se consideraban a sí mismas como curadas.²³

En general, los estudios con seguimiento a largo plazo (10 a 20 años) informan tasas de éxito para la operación de Burch entre 69 y 90% cuando el procedimiento se practicó en forma primaria, y tasas entre 60 y 82.4% cuando fue repetitivo por persistencia o recurrencia de la incontinencia (cuadro 2).¹⁵

Operación de Burch vs. otros procedimientos antiincontinencia

Stanton y Cardozo compararon 25 mujeres a quienes se les había efectuado una reparación anterior con otras 25 a quienes se les practicó operación de Burch, y encontraron tasas de cura objetiva, a los seis meses, de 36 y 84%, respectivamente.²⁴

Bergman y colaboradores hicieron un estudio prospectivo en 289 mujeres que, al azar, se les hicieron plicatura de Kelly, suspensión de Pereyra o colposuspensión de Burch; la evaluación de los parámetros objetivos a los 12 meses arrojó tasas de éxito de 69, 70 y 87%, respectivamente. El seguimiento a cinco años de 127 de las pacientes mostró tasas de cura de 37, 43 y 82%, respectivamente.²⁵

Cuadro 2. Tasas de éxito para la operación de Burch según la duración del seguimiento^{15,23}

Seguimiento (años)	Número de estudios/Pacientes incluidas	Procedimiento primario (%)	Procedimiento repetitivo (%)
≤ 1	17/1419	85.9	60.6
1-2	5/572	85.2	62
2-5	11/1006	82.7	66
5-12	7/496	89.8	82.4
10-20	1/109	69	-

Ward, en 2004, realizó un estudio aleatorizado multicéntrico en 14 países, en el que 344 mujeres se sometieron a colposuspensión de Burch o colocación de cinta vaginal libre de tensión (TVT). Los resultados se evaluaron dos años después de la operación y se encontraron tasas de curación del 85% en el caso de la TVT, respecto del procedimiento de Burch que tuvo 87%, diferencia estadística no significativa.²⁶

Operación de Burch: abordaje laparoscópico

Es la variante de abordaje quirúrgico más recientemente introducida. En 1997, Su y colaboradores publicaron un estudio en el que compararon los resultados de la operación de Burch vía laparoscópica con los de vía abierta, en el que se obtuvieron tasas de éxito de 80.4 y 95.6%, respectivamente. Un dato importante es que en las pacientes con abordaje laparoscópico sólo se hicieron dos suturas, mientras que en los procedimientos abiertos se hicieron cuatro o seis.²⁷

Hacer cuatro puntos en la vía laparoscópica ofrece tasas de éxito similares a las de abordaje abierto, lo que se probó en el estudio de Summit y colaboradores.

Se informa tasa de curación de 100% a los tres meses por vía laparoscópica, en comparación con el abordaje convencional, en el que fue de 97.06%; al año las tasas fueron de 92.8 y 88.24%, respectivamente.²⁸

COMPLICACIONES

La incidencia global de complicaciones relacionadas con la operación de Burch puede ser tan alta como 41.2%. Entre ellas se incluyen trastornos de vaciamiento, hiperactividad del músculo detrusor, lesión vesical o uretral, infección del conducto urinario y hemorragia; pueden haber otras más serias como tromboembolismo venoso o fístula vesicovaginal; sin embargo, son raras. La secuela tardía más frecuente es el enteroceles (cuadro 3).²⁹

Cuadro 3. Operación de Burch: análisis descriptivo de las complicaciones.

Complicación	Descripción
Retención urinaria	Hallazgo en el postoperatorio inmediato o mediato. Estas pacientes se manejan con cateterización uretral prolongada, autocateterización intermitente o dilatación uretral. ³⁰
Detrusor hiperactivo de novo	Frecuencia: 5 a 27%. Se proponen varias hipótesis que explican la aparición del fenómeno: obstrucción uretral, daño nervioso por disección excesiva y cambios del soporte uretral que acodan el cuello vesical. ^{31,32}
Apertura inadvertida de la vejiga	Muy rara, concomitante a exposición difícil y disección laboriosa. ¹⁷
Fístula vesicovaginal	Burch informó un solo caso. En dicha paciente se realizó de manera concomitante histerectomía abdominal. ²
Obstrucción uretral	Hallazgo en casos raros, cuando hay antecedente de operación pélvica o vesical. El tratamiento fue quirúrgico, se reintervino a la paciente para liberar la sutura y reparar la lesión uretral. ³³
Morbilidad infecciosa	La cistitis es la complicación infecciosa más frecuente, con 8.0% de incidencia. También puede haber bacteriuria asintomática o infección de la herida. ³⁰
Hemorragia	En muy pocos casos se han informado hemorragias que requieran transfusión sanguínea. ³⁰
Dolor	Se informan varios cuadros que tienen en común dolor: síndrome de dolor postcolposuspensión y dispareunia. Estos casos remiten con la remoción de la sutura del lado afectado, sin que se altere la continencia. ⁶
Enterocel	Su incidencia es de 2 a 13% en seguimientos de hasta cinco años. Sus causas son cambios en el eje vaginal inducidos por la operación. Flores Carrera y colaboradores reportan incidencia de enterocel posterior a operación de Burch de 41.9%. ^{30,34}

En el Instituto Nacional de Perinatología se hizo un estudio al que se incluyeron 93 pacientes operadas con

la técnica de Burch, y en el que se identificaron complicaciones inmediatas, como lesión vesical (2.15%), hemorragia (1.07%) y ligadura de uréter (1.07%); medias, como infección de la herida quirúrgica (5.37%), IVU (3.22%) y absceso en la cúpula vaginal (1.07%), no hubieron complicaciones tardías (figuras 3a y 3b).³⁵

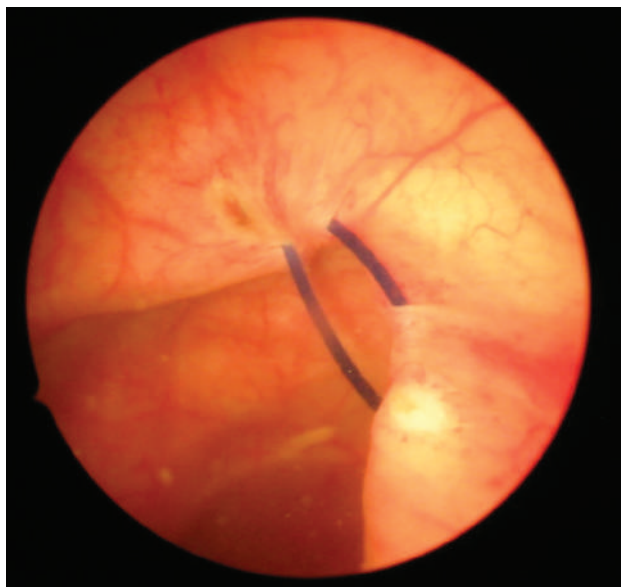


Figura 3a. Operación de Burch. Cistoscopia transoperatoria. Sutura dentro de la vejiga.

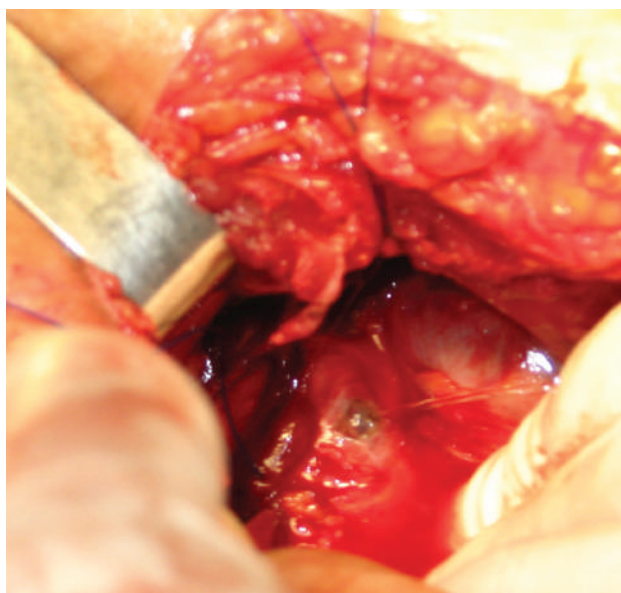


Figura 3b. Operación de Burch. Lesión vesical. Al llenar la vejiga hay fuga de solución salina a través del defecto.

CONCLUSIONES Y DIRECTRICES FUTURAS

Aunque el proceso de comparar distintas técnicas quirúrgicas antiincontinencia es complejo y no siempre posible, la uretropexia de Burch ha demostrado clara superioridad, en cuanto a éxito quirúrgico, si se la compara con otras técnicas (colporrafia anterior, procedimientos de aguja y reparación paravaginal); sin embargo, las operaciones antiincontinencia con invasión mínima cada vez son más importantes, pues tienen tasas de éxito similares a la colposuspensión de Burch con mínima disección tisular, lo que reduce significativamente la morbilidad postoperatoria y la estancia intrahospitalaria.

Como requisitos mínimos, todas las pacientes programadas para procedimiento quirúrgico antiincontinencia deben:

1. Contar con adecuada historia clínica y exploración física.
2. Ser evaluadas con prueba de la tos y prueba del hisopo (Q-tip test).
3. Idealmente, contar siempre con un estudio urodinámico multicanal. Sin embargo, en casos de diagnósticos inciertos, edad avanzada o incontinencia recurrente o persistente, dicho estudio es obligatorio.
4. Las pacientes deben evaluarse antes de la operación y en el seguimiento postoperatorio con cuestionarios de calidad de vida y pruebas objetivas, como la prueba de peso de la toalla y urodinámica multicanal.

Debe informarse a la paciente sobre los resultados postoperatorios y las posibles complicaciones que puedan surgir. Por lo regular el seguimiento a cinco años se considera ideal para evaluar la tasa de éxito o fracaso del procedimiento quirúrgico.

Técnicas menos invasoras y de introducción reciente, como la cinta vaginal libre de tensión, lograron tasas de éxito tan altas como las de la operación de Burch con bajas tasas de complicaciones. No obstante, 45 años después de su publicación inicial la operación de Burch conserva un papel preponderante entre los procedimientos quirúrgicos antiincontinencia, y sigue siendo el patrón de referencia.

REFERENCIAS

1. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. Surg Gy-

- necol Obstet 1949;88:509.
2. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:281-90.
3. Tanagho EA. Colpocystourethropey: the way to do it. *J Urol* 1976;116(6):751-3.
4. Karram MM, Bhatia NN. The Q-tip test: standardization of the technique and its interpretation in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1988;71(6Pt1):807-11.
5. Bergman A, Koonings PP, Ballard CA. Negative Q-tip test as risk factor for failed incontinence surgery in women. *J Reprod Med* 1989;34(3):193-7.
6. Bathia NN, Ostergard DR. Urodynamic effects of retropubic urethropey in genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(8):936-41.
7. Bergman A, McCarthy TA. Urodynamic changes after successful operation for stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(3):325-7.
8. Kjolhede P, Ryden G. Prognostic factors and long-term results of the Burch colposuspension. *Act Obstet Gynecol Scand* 1994;73(8):642-7.
9. Karram MM, Bhatia NN. Management of coexistent stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989;73(1):4-7.
10. Stanton SL, Cardolzo L, Williams JE, Ritchie D, et al. Clinical and urodynamic features of failed incontinence surgery in the female. *Obstet Gynecol* 1978;51(5):515-20.
11. Bowen LW, Sand PK, Ostergard DR, Franti CE. Unsuccessful Burch retropubic urethropey: a case-controlled urodynamic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(2):452-8.
12. Lose G, Jorgensen L, Mortensen SO, Molsted-Pedersen L, et al. Voiding difficulties after colposuspension. *Obstet Gynecol* 1987;69(1):33-8.
13. Elia G, Bergman A. Genuine stress incontinence with low urethral pressure. Five-year follow-up after the Ball-Burch procedure. *J Reprod Med* 1995;40(7):503-6.
14. Ferriani RA, Silva de Sa MF, Dias de Moura M, Charaffedine MN, et al. Ureteral blockage as a complication of Burch colposuspension: report of 6 cases. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29(3):239-40.
15. Alcalay M, Monga A, Stanton S. Burch colposuspension: a 10-20 year follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(9):740-5.
16. Tanagho EA. Colpocystourethropey: the way to do it. *J Urol* 1976;116(6):751-3.
17. Stanton SL. The Burch colposuspension procedure. *Acta Urol Belg* 1984;52(2):280-2.
18. Smits-Braat M, Vierhout ME. Permanent or absorbable sutures for Burch colposuspension? *Int Urogynecol J* 1995;6:350-2.
19. Stanton SL, Cardozo LD. Results of the colposuspension operation for incontinence and prolapse. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86(9):693-7.
20. Kiilholma P, Makinen J, Chancellor MB, Pitkanen Y, et al. Modified Burch colposuspension for stress urinary incontinence in females. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(2):111-5.
21. Dainer M, Hall CD, Choe J, Bhatia NN. The Burch procedure: a comprehensive review. *Obst Gynecol Surv* 1999;54(1):49-60.
22. Digesu GA, Bombieri L, Hutchings A, Khullar V, et al. Effects of Burch colposuspension on the relative positions of the bladder neck to the levator ani muscle: an observational study that used magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):614-9.
23. Herbertsson G, Losif CS. Surgical results and urodynamic studies 10 years after retropubic colpourethrocystopexy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72(4):298-301.
24. Stanton SL, Cardozo LD. A comparison of vaginal and suprapubic surgery in the correction of incontinence due to urethral sphincter incompetence. *Br J Urol* 1979;51(6):497-9.
25. Bergman A, Elia G. Three surgical procedures for genuine stress incontinence: five-year follow-up of a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):66-71.
26. Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):324-31.
27. Su TH, Wang KG, Hsu CY, Wei HJ, et al. Prospective comparison of laparoscopic and traditional colposuspension in the treatment of genuine stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(6):576-82.
28. Summitt RL Jr, Lucente V, Karram MM, et al. Randomized comparison of laparoscopic and transabdominal Burch urethropey for treatment of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 2000;95(4S):2S(abst).
29. Wang AC. Burch colposuspension vs Stamey bladder neck suspension. A comparison of complications with special emphasis on detrusor instability and voiding dysfunction. *J Reprod Med* 1996;41(7):529-33.
30. Korda A, Ferry J, Hunter P. Colposuspension for the treatment of female urinary incontinence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989;29(2):146-9.
31. McGuire EJ, Savastano JA. Stress incontinence and detrusor instability/urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1985;4:313-6.
32. Vierhout ME, Mulder AF. De novo detrusor instability after Burch colposuspension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(6):414-6.
33. Pow-Sang JM, Lockhart JL, Suarez A, Lansman H, et al. Female urinary incontinence: preoperative, selection, surgical complications, and results. *J Urol* 1986;136(4):831-3.
34. Flores RS, Flores CO, Cabrera JR. Posterior genital prolapse following the Burch method of colposuspension. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:497-502.
35. Simón DG, Rodríguez CS, Kunhardt RJ, Delgado UJ, y col. Incontinencia urinaria de esfuerzo. Análisis de dos técnicas quirúrgicas: Pereyra y Burch. *Ginec Obstet Mex* 1994;62:319-21.

Hematoma mamario recidivante posterior a la biopsia por aspiración con aguja delgada en un angiosarcoma

Carlos Manuel Ortíz Mendoza*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Se comunicó una rara complicación después de realizar la biopsia por aspiración con aguja delgada en un angiosarcoma mamario. Mujer de 30 años de edad con un nódulo en la glándula mamaria derecha. El ultrasonido mostró una lesión ovoidea, hipoeecóica de 39 x 13 mm. La paciente se sometió a la biopsia por aspiración con aguja delgada que sólo reportó sangre. El nódulo reapareció en tres ocasiones e incrementó su tamaño (hasta 15 cm) después de la biopsia; la piel se tornó color violáceo y hubo dolor local. Aunque se realizó el tratamiento conservador, la lesión y el dolor no remitieron, se programó la cirugía y se detectó una masa violácea de consistencia blanda, de 13 x 6 x 4 cm, que se reportó como hemangioma capilar y cavernoso. La paciente tuvo recurrencia cuatro meses después; por lo tanto, se efectuó una nueva escisión y se diagnosticó angiosarcoma moderadamente diferenciado; se le hizo una mastectomía simple. En la bibliografía sólo se reporta un caso similar. La aparición de un hematoma recidivante, después de la biopsia por aspiración en un tumor mamario, obliga a pensar en el diagnóstico de angiosarcoma.

Palabras clave: angiosarcoma, biopsia por aspiración con aguja delgada, glándula mamaria.

ABSTRACT

It is reported a rare complication after a fine needle aspiration biopsy of a breast angiosarcoma. A 30-years-old female presented with a right breast lump. An ovoid, hypoechoic lesion of 39 x 13 mm was detected by ultrasonography. A fine needle aspiration biopsy was carried out for diagnosis, but only blood was reported. After the biopsy the skin showed a violaceous color, the lump was tender, reappeared in three instances and increased its size (15 cm). In spite of conservative management the pain and the mass did not disappear, then surgical management was decided. A soft, violaceous mass of 13 x 6 x 4 cm, with well demarcated boundaries was removed. A capillary and cavernous breast hemangioma was diagnosed. Four months later a recurrence presented, and a new excision was carried out with a resulting moderately differentiated angiosarcoma, then a simple mastectomy was performed for definitive treatment. On a literature search only one similar case was found. A recurrent haematoma after a fine needle aspiration biopsy of a breast tumor mandates to rule out an angiosarcoma.

Key words: angiosarcoma, breast, fine needle aspiration biopsy.

RÉSUMÉ

On communique une complication rare après avoir réalisé la biopsie par aspiration avec aiguille mince dans un angiosarcome mammaire. Femme de 30 ans avec un nodule dans la glande mammaire droite. L'ultrason a montré la lésion ovoïde, hypoéchoïque de 39 x 13 mm. La patiente s'est soumise à la biopsie par aspiration avec aiguille mince qui a seulement rapporté du sang. Le nodule est apparu à nouveau dans trois occasions et il a augmenté sa taille (jusqu'à 15 cm) après la biopsie; la peau est devenue violacée et il y a eu douleur locale. Même si on a appliqué le traitement conservateur, la lésion et la douleur n'ont pas cessé, on a programmé la chirurgie et on a détecté une masse violacée à consistance molle, de 13 x 6 x 4 cm, qui a été rapportée comme hémangiome capillaire et caveux. La patiente a eu récurrence quatre mois après; donc, on a effectué une nouvelle scission et on a diagnostiqué angiosarcome modérément différencié; elle a été soumise à mastectomie simple. Dans la bibliographie se rapporte seulement un cas similaire. L'apparition d'un hématome récidivant, après la biopsie par aspiration dans une tumeur mammaire, oblige à penser au diagnostic d'angiosarcome.

Mots-clés: angiosarcome, biopsie par aspiration avec aiguille mince, glande mammaire.

RESUMO

Comunica-se uma rara complicação depois de realizar a biopsia por aspiração com agulha fina num angiosarcoma mamário. Mulher de 30 anos com um nódulo na glândula mamária direita. O ultrassom mostrou a lesão ovóide hipoeecóica de 39 x 13 mm. A paciente submeteu-se à biopsia por aspiração com agulha fina que só reportou sangue. O nódulo reapareceu em três ocasiões e acresceu seu tamanho (15cm) depois da biopsia; a pele virou cor violácea e houve dor local. Ainda que se fez o tratamento conservador, a lesão e a dor não remeteram, a

cirugía se programó y se detectó una masa violácea de consistencia blanda, de 13 x 6 x 4 cm, que se comportó como hemangioma capilar e cavernoso. A paciente teve recorrência quatro meses depois; então, se efetuou uma nova escisão e se diagnosticou angiosarcoma moderadamente diferenciado; se submeteu à mastetomia simples. Na bibliografia só se reporta um caso similar. A aparição dum hematoma recidivante, depois da biopsia por aspiração num tumor mamário, obriga a pensarmos no diagnóstico de angiosarcoma.

Palavras chave: angiosarcoma, biopsia por aspiração com agulha fina, glândula mamária.

La biopsia por aspiración con aguja delgada es un método que se realiza para diagnosticar tumores palpables de la glándula mamaria. Este procedimiento es muy sencillo y tiene mínimas complicaciones, como la aparición de un hematoma que generalmente desaparece con tratamiento conservador.¹⁻⁵

Los tumores vasculares de la glándula mamaria no son comunes. Los que se reportan con mayor frecuencia son los angiosarcomas, pero no se tienen métodos diagnósticos, antes de realizar la biopsia, útiles y accesibles para su identificación.⁶ Se comunica una rara complicación ocasionada por la biopsia por aspiración con aguja delgada en un angiosarcoma mamario.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 30 años de edad, con un nódulo en la glándula mamaria derecha, de cinco meses de evolución que producía dolor local en el periodo premenstrual. A la exploración física se corroboró el nódulo de 3 x 2 cm, blando, movable, ligeramente doloroso; piel suprayacente sin alteraciones, al igual que ambas axilas y huecos supraclaviculares. En el estudio ultrasonográfico se detectó un tumor ovoideo, hipoeoico, de bordes regulares en el cuadrante superior externo, diámetro de 39 x 13 mm (figura 1). Se realizó la biopsia por aspiración con aguja delgada, según el protocolo



Figura 1. Ultrasonido en escala de grises.

de estudio para tumores mamarios palpables. El estudio citológico indicó solamente el frotis hemorrágico. La paciente acudió días después a consulta por incremento en el tamaño del nódulo (9 cm); éste producía dolor y se distinguía la coloración azul a través de la piel. Nuevamente se puncionó la glándula por pensar que sólo se trataba de un hematoma; se obtuvieron 20 mL de sangre no coagulada y desapareció la masa. Se colocó un vendaje torácico compresivo durante diez días. Al acudir de nuevo a consulta se observó incremento en el tamaño del nódulo (14 cm), se aspiró, desapareció y días después reapareció (15 cm). Debido a que la lesión recurrió con el tratamiento conservador, se realizaron estudios preoperatorios con resultados normales; se programó para cirugía con el diagnóstico de hematoma mamario o hemangioma sangrante. Durante la resección se observó una masa violácea de 13 x 6 x 4 cm, con múltiples lóbulos que desplazaban el parénquima mamario. La evolución postoperatoria fue normal. El reporte histopatológico indicó hemangioma capilar y cavernoso. La lesión tuvo recurrencia cuatro meses después de la cirugía; por lo tanto, se realizó nuevamente la escisión y se obtuvo el diagnóstico de angiosarcoma moderadamente diferenciado (figura 2). Se efectuaron estudios

* Servicio de Clínica de Mama-Oncología del Hospital General Tacuba, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Carlos Manuel Ortiz Mendoza, Servicio de Clínica de Mama, Hospital General Tacuba ISSSTE, Lago Ontario 119, colonia Tacuba, CP 11410, México, DF.

E-mail: cortizmendoza@yahoo.com.mx.

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Ortiz Mendoza CM. Hematoma mamario recidivante posterior a la biopsia por aspiración con aguja delgada en un angiosarcoma. Ginecol Obstet Mex 2007;75:164-7. La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de extensión con resultados normales; el tratamiento definitivo consistió en mastectomía simple.

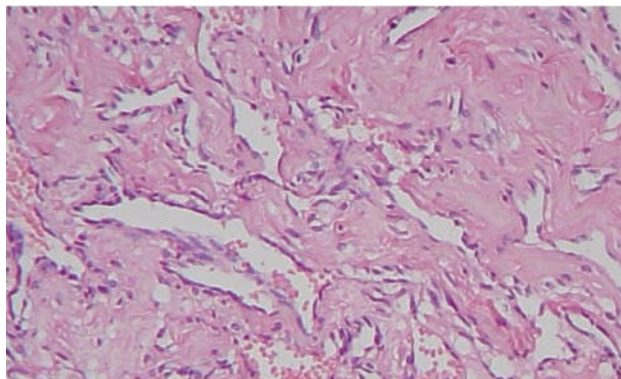


Figura 2. Imagen histológica, tinción H-E.

DISCUSIÓN

Los tumores vasculares de la glándula mamaria son raros, constituyen menos del 1% de las neoplasias en esta área.⁷⁻¹⁰ Los angiosarcomas son lesiones palpables que aparecen con frecuencia en las mujeres de 30 a 40 años de edad y son más comunes que los hemangiomas.^{9,10} Los hemangiomas son muy raros, la mayor parte no son palpables,^{6,11-14} se han descrito en mujeres de 60 años de edad^{15,16} y son asintomáticos.^{6,13}

El angiosarcoma mamario se distingue por vasos con múltiples anastomosis, endotelio hiperplásico papilar, núcleos hiper cromáticos, focos sarcomatosos sólidos, mitosis, necrosis, destrucción lobular y áreas hemorrágicas. Estas características deben ser concomitantes para realizar el diagnóstico de malignidad, pues algunos tipos de hemangiomas, denominados atípicos, se manifiestan de forma aislada y resultan en tratamientos inapropiados.^{11,15} Se han identificado varios tipos de hemangiomas, cuya historia natural no se ha definido claramente porque tienen poca frecuencia en la glándula mamaria. En particular, se desconoce si son precursores de angiosarcomas;^{6,11} por lo tanto, se recomienda que el diagnóstico de hemangioma mamario se emita con cautela debido a su rareza y porque los angiosarcomas bien diferenciados pueden ser similares,^{7,11,12} como el reportado en este estudio. Este

caso demuestra que es difícil identificar y diagnosticar dicha neoplasia maligna.¹⁷

El ultrasonido de escala de grises y la mastografía no son útiles para el diagnóstico preoperatorio del hemangioma o del angiosarcoma mamario.^{6,7,12,13,18-20} La resonancia magnética interfiere en su naturaleza vascular al realizar la evaluación pre-operatoria;^{16,18} además, se restringe para efectuar el diagnóstico de tumores de la glándula mamaria por su alto costo y poca accesibilidad.²⁰

La biopsia por aspiración con aguja delgada no fue de gran utilidad en la práctica de este estudio, pues sólo se obtuvieron frotis hemorrágicos; sin embargo, algunos autores la consideran adecuada para diagnosticar hemangiomas mamarios.^{14,19,20} Este procedimiento sólo permite, en casos aislados y seleccionados, emitir diagnósticos de sospecha de malignidad de los angiosarcomas.^{14,21,22} Assalia y su grupo publicaron el caso de un tumor mamario que sangró y formó un gran hematoma después de realizar la biopsia por aspiración con aguja delgada; después de la escisión diagnosticaron el angiosarcoma y concluyeron que dichas complicaciones son factores de riesgo, en el periodo preoperatorio, de esta neoplasia vascular.²³

La mastectomía simple es el tratamiento de elección para el diagnóstico del angiosarcoma. No se recomienda realizar la disección ganglionar axilar, pues su diseminación no es por vía linfática, sino hematológica.^{11,13,14} Algunos investigadores han demostrado que la escisión amplia con márgenes negativos proporciona control similar a la mastectomía.^{12,24} La quimioterapia no tiene papel definido en el tratamiento postoperatorio, pero la radioterapia se aplica en la resección quirúrgica incompleta.^{25,26}

La recurrencia y el tamaño mayor a 5 cm son factores pronósticos desfavorables para la supervivencia de las pacientes con angiosarcoma mamario.^{27,28} Ambas circunstancias ocurrieron en este caso y explican su evolución final.

Son raros los tumores de origen vascular en la glándula mamaria. No se tienen métodos diagnósticos, previos a la biopsia por escisión, accesibles y útiles para su identificación. La biopsia por aspiración con aguja delgada puede ocasionar complicaciones en los casos de angiosarcomas mamarios.

REFERENCIAS

1. Wilkinson EJ, Massod S. Cytologic needle sampling of the breast: techniques and end results. In: Bland KI, Copeland EM III, editors. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998;pp:705-35.
2. Rodgers WH, Alvarez RD. Biopsia por aspiración con aguja fina del tracto genital femenino y de la mama. En: Shingleton HM, Fowler WC Jr, Jordan JA, Lawrence WD, editores. *Oncología ginecológica. Diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp:499-505.
3. Alonso P, Duarte-Torres RM. Diagnóstico citológico. En: Sánchez Basurto C, editor. *Compendio de patología mamaria*. México: Ciencia y Cultura Latinoamericana, 1999;pp:83-86.
4. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Cancer of the breast: malignant tumors of the breast. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:1651-1717.
5. Hindle WH. Breast mass evaluation. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:750-7.
6. Aurello P, Cicchini C, Mingazzini P. Hemangioma of the breast: an unusual lesion without univocal diagnostic findings. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:611-3.
7. Christodoulakis M, Gontikakis E, Gianniakaki E, Gaki V, Tsfitsis D. Primary angiosarcoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:76-78.
8. North JH, McPhee M, Arredondo M, Edge SB. Sarcoma of the breast: implications of the extent of local therapy. *Am Surg* 1998;64:1059-61.
9. Mansouri H, Jalil A, Choho L, Souadka A, Gueddari B. Unusual aspects of the breast cancer: angiosarcoma of the breast. *J Clin Oncol* 2001;19:2570-1.
10. Sandoval-Guerrero F, Moreno MM, Avecilla GC, Martín RJ. Angiosarcoma mamario. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:460-6.
11. Jozefcyk MA, Rosen PP. Vascular tumors of the breast. II perilobular hemangiomas and hemangiomas. *Am J Surg Pathol* 1985;9:491-503.
12. Markopoulos C, Sampalis F, Gogas H, Despotidis P, Kyriakou V. Cavernous haemangioma of the breast: a case report. *Eur J Gynaec Oncol* 1998;19:246-8.
13. Dener C, Sengul N, Tez S, Caydere M. Hemangiomas of the breast. *Eur J Surg* 2000;166:977-9.
14. Galindo LM, Shienbaum AJ, Dwyer-Joyce L, Garcia FU. Atypical hemangioma of the breast: a diagnostic pitfall in breast fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2001;24:215-8.
15. Hoda SA, Cranor ML, Rosen PP. Hemangiomas of the breast with atypical histological features: further analysis of histological subtypes confirming their benign character. *Am J Surg Pathol* 1992;16:553-60.
16. Vuorela AL. MRI of breast hemangioma. *J Comput Assist Tomography* 1998;22:1009-10.
17. Britt LD, Lambert P, Sharma R, Ladaga LE. Angiosarcoma of the breast. Initial misdiagnosis is still common. *Arch Surg* 1995;130:221-3.
18. Courcousakis NA, Hill SC, Chow CK, Gralnick H. Breast hemangiomas in a patient with Kasabach-Merritt syndrome: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1997;169:1397-9.
19. Perugini G, Bonini G, Giardina C, Mapelli L. Cavernous hemangioma of the pectoralis muscle mimicking a breast tumor. *Am J Roentgenol* 1994;162:1321-2.
20. Coronel-Brizio P, Uscanga CE, Noguera MJL, Libreros MEA. Hemangioma mamario. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:527-31.
21. Layfield LJ, Dodd LG. Cytologically low grade malignancies: an important interpretative pitfall responsible for false negative diagnoses in fine-needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol* 1996;15:250-9.
22. Liu K, Layfield LJ. Cytomorphologic features of angiosarcoma on fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1999;43:407-15.
23. Assalia A, Schein M. Severe haemorrhagic complication following needle or open biopsy of a breast mass: suspect angiosarcoma. *Br J Surg* 1992;79:469.
24. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donahue JH. Primary nonphylodes breast sarcomas. *Am J Surg* 2003;186:359-61.
25. Johnson CM, Garguilo GA. Angiosarcoma of the breast: A case report and literature review. *Curr Surg* 2002;59:490-4.
26. Sur RK, Nayler S, Ahmed SN, Donde B, et al. Angiosarcomas-clinical profile, pathology and management. *S Afr J Surg* 2000;38:13-6.
27. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104:2682-8.
28. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004;91:237-41.

Osificación endometrial: comunicación de cuatro casos y revisión bibliográfica

Roberto Nevarez Bernal,* Pablo Vilchis Nava,* Alberto Kably Ambe**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La osificación endometrial es un padecimiento reproductivo poco común; los factores predisponentes incluyen antecedentes de legrado uterino y enfermedades metabólicas. Este padecimiento es frecuente en mujeres con infertilidad secundaria y antecedentes de pérdida gestacional en el primer trimestre del embarazo. Las pacientes manifiestan dismenorrea incapacitante y dispareunia. El diagnóstico se realiza con los antecedentes ginecoobstétricos y hallazgos ultrasonográficos. Las estrategias de tratamiento implican legrado uterino instrumentado e histerectomía. El diagnóstico y tratamiento de elección se hace por vía histeroscópica para preservar la fertilidad futura y minimizar el daño endometrial. Se comunica la revisión de cuatro casos ocurridos desde 1985 hasta el 2004.

Palabras clave: enfermedades uterinas, osificación endometrial.

ABSTRACT

Endometrial ossification is a rare endometrial pathology. Its predisposing factors include history of uterine curettage to metabolic abnormalities. It usually presents in patients with secondary infertility and history of first trimester pregnancy loss, accompanied by severe dysmenorrhea and dyspareunia. The diagnosis is suspected by OB-GYN history and USG findings, therapeutic strategies range from D&C to hysterectomy, we propose diagnosis and management by hysteroscopy in order to preserve future fertility and minimize uterine damage. A review of four cases during 1985-2004 from a large assisted reproduction center in Mexico City is presented.

Key Words: Uterine diseases, endometrial ossification.

RÉSUMÉ

L'ossification endométriale est une souffrance reproductive peu commune ; les facteurs qui la prédisposent comportent des antécédents de curetage utérin et maladies métaboliques. Cette souffrance est fréquente chez des femmes avec infertilité secondaire et antécédents de perte gestatoire dans le premier trimestre de la grossesse. Les patientes manifestent dysménorrhée incapacitante et dyspareunie. Le diagnostic se fait avec les antécédents gynéco-obstétriques et découvertes à l'ultrason. Les stratégies de traitement impliquent curetage utérin instrumenté et hystérectomie. Le diagnostic et le traitement d'élection se fait par voie hystéroscopique pour préserver la fertilité future et minimiser le dommage endométriale. On communique la révision de quatre cas qui ont eu lieu depuis 1985 jusqu'à 2004.

Mots-clés : maladies utérines, ossification endométriale.

RESUMO

A ossificação endometrial é um padecimento reproductivo pouco comum; os fatores predisponentes incluem antecedentes de raspado uterino e doenças metabólicas. Este padecimento é freqüente em mulheres com infertilidade secundária e antecedentes de perda gestacional no primeiro trimestre da gravidez. As pacientes manifestaram dismenorréia incapacitante e dispareunia. O diagnóstico realiza-se com os antecedentes gineco-obstétricos e descobrimentos ultrasonográficos. As estratégias de tratamento implicam raspado uterino instrumentado e histerectomia. O diagnóstico y tratamento de eleição se faz por via histeroscópica para preservar a fertilidade futura e minimizar o dano endometrial. Comunica-se a revisão de quatro casos acontecidos desde 1985 até o ano de 2004.

Palavras chave: doenças uterinas, ossificação endometrial.

* Centro Especializado para la Atención de la Mujer.

** Director del Centro de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer.
Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, México.

Correspondencia: Dr. Roberto Nevarez Bernal. Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Hospital Ángeles Lomas. Vialidad de la Barranca s/n, colonia Valle de las Palmas, CP 52763, Huixquilucan, Estado de México, México.

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Nevarez BR, Vilchis NP, Kabli AA. Osificación endometrial: comunicación de cuatro casos y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex 2007;75:168-71.

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

La osificación endometrial es un padecimiento reproductivo de origen extremadamente raro, pues hasta el 2001 se habían reportado sólo 60 casos en todo el mundo.¹

Los factores predisponentes incluyen:

- Antecedente de legrado uterino instrumentado.
- Endometriosis crónica.
- Enfermedades metabólicas (hipervitaminosis D, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia).
- Estimulación estrogénica sin oposición.¹⁻⁴

La osificación endometrial es frecuente en las pacientes con infertilidad y abortos de repetición; dichos casos se distinguen por irregularidad menstrual, dismenorrea y dispareunia.^{3,5} Las estrategias de tratamiento consisten en legrado uterino e histerectomía total abdominal. En la actualidad, la histeroscopia se considera idónea por demostrar buenas ventajas con la cirugía de invasión mínima.^{2,3}

CASO 1

Paciente de 29 años de edad, infertilidad secundaria de seis años de evolución, antecedentes heredofamiliares y personales sin importancia. En los antecedentes obstétricos señaló ciclos menstruales regulares y un embarazo previo (seis años) con pérdida en el primer trimestre. Se realizó el legrado uterino instrumentado sin complicaciones. Inició seguimiento por infertilidad secundaria sin encontrar factores causales; en el estudio laparoscópico se identificó endometriosis mínima. Después de dicho ensayo se realizó el legrado uterino instrumentado y la biopsia; en el reporte histopatológico se observó tejido óseo y endometrio secretor. Las concentraciones séricas de calcio, magnesio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron normales. Se efectuó el examen radiográfico de tórax y abdomen sin reportar alteraciones o cálculos en el conducto urinario.

Cuatro semanas después de realizar el legrado uterino instrumentado y la biopsia, se efectuó una histerosonografía de control con reporte negativo de tejido óseo e histeroscopia de la cavidad uterina sin alteraciones.

CASO 2

Paciente de 26 años de edad, antecedentes de infertilidad secundaria de tres años de evolución, personales y heredo familiares sin importancia. En sus antecedentes ginecoobstétricos refirió ciclos menstruales regulares, dismenorrea grave con dispareunia y aborto espontáneo a las seis semanas de embarazo; éste requirió legrado uterino instrumentado y se llevó a cabo sin complicaciones. Al iniciar el estudio de infertilidad, el examen ultrasonográfico transvaginal identificó áreas lineales hiperecogénicas en el endometrio. Se realizó laparoscopia diagnóstica que reportó endometriosis mínima; los focos endometriósicos se resecaron con láser CO₂. Al efectuar la histeroscopia se identificó tejido óseo en la pared endometrial posterior; se extrajo y se envió al servicio de patología para confirmar el diagnóstico. El reporte histopatológico mostró metaplasia ósea extensa con endometrio proliferativo. Dos ciclos después de la intervención quirúrgica, la paciente logró un embarazo espontáneo que llegó a término.

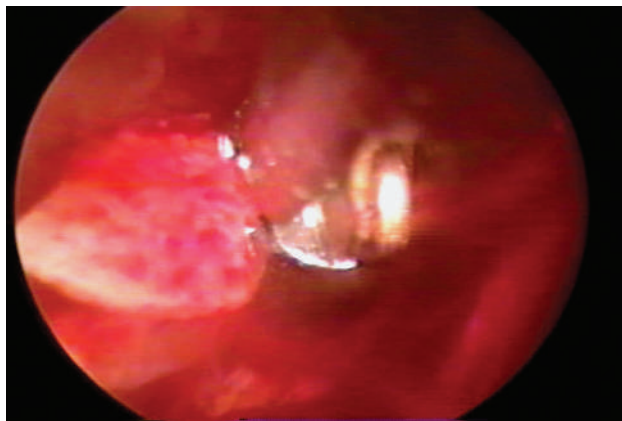
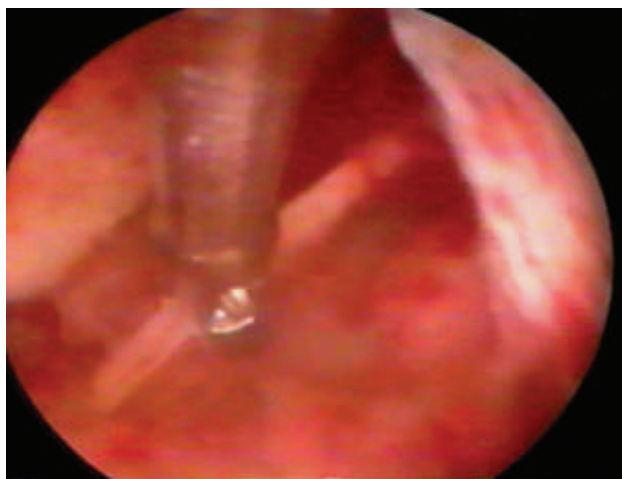
CASO 3

Paciente de 35 años de edad, infertilidad secundaria de ocho a diez años y antecedentes ginecoobstétricos de pérdida gestacional de siete semanas de embarazo; se realizó legrado uterino instrumentado sin complicaciones. La paciente señaló ciclos menstruales regulares, sin dismenorrea o dispareunia. En el estudio inicial de infertilidad el ensayo ultrasonográfico transvaginal identificó áreas hiperecogénicas en el endometrio. En el examen histeroscópico se observó tejido óseo, se extrajo y se envió al servicio de patología para confirmar el diagnóstico. El reporte histopatológico señaló metaplasia ósea. El estudio ultrasonográfico no mostró imágenes compatibles con tejido óseo. La paciente se encuentra en un programa de fertilización *in vitro* por insuficiencia ovárica precoz.

CASO 4

Paciente de 36 años de edad, infertilidad secundaria y antecedentes de pérdida gestacional en el primer trimestre (cinco años antes). El legrado uterino instru-

mentado se realizó sin complicaciones. Antecedentes personales sin importancia, ciclos menstruales regulares, sin dismenorrea o dispareunia y estudio de infertilidad sin alteraciones. El estudio transvaginal



Figuras 1 a la 3. Resección histeroscópica de fragmentos de osificación endometrial.

reportó áreas hiperecogénicas compatibles con metaplasia ósea; el tejido se removió por histeroscopia y se confirmó por el servicio de patología.

Estos casos se detectaron en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México desde 1985 hasta el 2004. Dichos casos comprenden pacientes de 26 a 35 años de edad con infertilidad y pérdida previa en el primer trimestre del embarazo. Tres casos se trataron con legrado uterino instrumentado y uno con aspiración. En estas pacientes se excluyó la ingestión excesiva de calcio y vitamina D; nefrolitiasis, hipotiroidismo y enfermedad pélvica.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La metaplasia ósea es una enfermedad muy rara.³ La mayoría de las pacientes sufre infertilidad secundaria y antecedentes de pérdida gestacional (80%), según el reporte de este estudio y la revisión bibliográfica. En algunas ocasiones se relaciona con irregularidad menstrual y subsiguiente dispareunia.^{1,2} En este ensayo, sólo una paciente tuvo dolor y el resto, irregularidad menstrual.

Durante el seguimiento de las pacientes se realizaron estudios ultrasonográficos por sospecha de metaplasia ósea; sus reportes señalaron áreas o bandas de densidad hiperecogénica con sombra acústica en el endometrio.²

El diagnóstico final se estableció con observación directa por histeroscopia, legrado uterino instrumentado y biopsia. El espécimen obtenido se envió al servicio de patología para confirmar el diagnóstico. La metaplasia ósea se considera tejido heterotópico; gran parte de este tipo de tejido se identifica en el endometrio, huesos, cartílago, nervio y músculo.^{2,5,6}

La metaplasia ósea se distingue del aborto incompleto o "huevo muerto y retenido" por la ausencia de reacción tisular periférica; esto sugiere desarrollo óseo endógeno y falta de oscificación endocorial.^{2,3}

En la mayoría de las pacientes no se detectan complicaciones en el cuello uterino; sin embargo, se tienen reportes de metaplasia ósea después de realizar el procedimiento por asa diatérmica.¹

Se han propuesto varias teorías para explicar este padecimiento, pero las más aceptadas son las siguientes:

- La metaplasia ósea se origina a partir de células estromales, principalmente fibroblastos, con diferenciación celular a osteoblastos.

- Estimulación estrogénica del endometrio.

- La retención de partes fetales estimula la osteogénesis del tejido endometrial circundante.

- Implantación y retención de tejido embrionario, sin tejido óseo, en las pérdidas gestacionales tempranas.

- Calcificación distrófica de tejido necrótico retenido después de realizar el legrado uterino instrumentado.

- Inflamación endometrial crónica, secundaria a endometritis o piometra.

- Enfermedades metabólicas (hipercalcemia, hipervitaminosis D, hiperfosfatemia).⁷

La osificación de células estromales y la formación de cartilago heterotópico pueden originarse por tumores mesodérmicos malignos; por lo tanto, deben formar parte del diagnóstico diferencial de este padecimiento.³

Hace poco se señaló una teoría vinculada con el sistema superóxido dismutasa de los radicales libres. Esta enzima antioxidante tiene función importante en la diferenciación endometrial y se relaciona con osificación en dicho órgano.

La inflamación crónica postaborto, secundaria a la retención de tejido, aumenta la formación de radicales superóxido y el factor de necrosis tumoral desde los fagocitos mononucleares. La reducción de superóxido dismutasa, en el endometrio, es incapaz de defenderse del daño celular; de esta manera, las células madre estromales sufren daño y se transforman en osteoblastos.^{2,3}

La metaplasia ósea afecta la fertilidad de una u otra forma: funciona como cuerpo extraño o simula un dispositivo intrauterino con la correspondiente respuesta inflamatoria y liberación de citocinas.^{2,8,9}

El tratamiento de esta enfermedad es variable, puede realizarse legrado uterino instrumentado, histerectomía o histeroscopia. La histerectomía no es una opción viable para las pacientes con infertilidad. También, el legrado uterino instrumentado no es conveniente, puede dañar en mayor grado el endometrio y formar adherencias intrauterinas que afectan la fertilidad; esto sin garantizar la extracción completa del tejido heterotópico.^{2,3,7}

En la actualidad, la histeroscopia determina el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. La finalidad de extirpar el tejido óseo, manualmente o con la ayuda del electrocauterio, es reducir la formación de adherencias intrauterinas. Cuando la osificación endometrial es extensiva, debe repetirse el procedimiento histeroscópico; cuando la lesión es endometrial es muy profunda, por ello debe utilizarse el resectoscopio. El tratamiento estrogénico no es práctico (se mantiene en controversia), pues el endometrio tiene alta capacidad de proliferación celular.^{2-4,7-10}

La metaplasia ósea endometrial es una enfermedad que debe sospecharse en pacientes con infertilidad, pérdida gestacional en el primer trimestre e imágenes ultrasonográficas características. La histeroscopia es un procedimiento determinante en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Es una técnica rápida e inocua que permite recuperar la fertilidad. El tratamiento quirúrgico de la metaplasia ósea mejora la perspectiva de embarazos futuros.

REFERENCIAS

1. Bedaiwy MA, Goldberg JM, Biscotti CH. Recurrent osseous metaplasia of the cervix after loop electrosurgical excision. *Obstet Gynecol* 2001;98:968-70.
2. Garcia F, Kably A. Metaplasia ósea del endometrio como causa de infertilidad. Abordaje histeroscópico. *Gin Obstet Mex* 1999;67:37-41.
3. Bahceci M, Cem L. Osseous metaplasia of the endometrium: a rare cause of infertility and its hysteroscopic management. *Human Reprod* 1996;11:2537-39.
4. Melius FA, Julian TM, Nagel TC. Prolonged retention of intrauterine bones. *Obstet Gynecol* 1991;78:919-21.
5. Bathia N, Hoshiko MG. Uterine osseous metaplasia. *Obstet Gynecol* 1982;60:256-59.
6. Anderson MC, Robboy SJ, Russell P, Morse A. In: Endometritis, metaplasia, polyps and miscellaneous changes. Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, editors. *Pathology of the female reproductive tract*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002;pp:285-303.
7. Torne A, Jou P, Pagano R, Sanchez I, et al. Endometrial ossification successfully treated by hysteroscopic resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;66:75-77.
8. Marcus SF, Bhattacharya J, Williams G, Brinsden P, Hamou J. Endometrial ossification: a cause of secondary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1381-3.
9. Archaya U, Pinion SB, Parkin DE, Hamilton MPR. Osseous metaplasia of the endometrium treated by hysteroscopic resection. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:391-2.
10. Quiñonez C, Fugarolas J, Kably A. Osificación del endometrio. *Gin Obst Mex* 1985;53:263-4.

*Las pruebas de actividad de las sustancias estrogénicas en la mujer. Aplicación al estudio del etinil-estradiol y del ácido bisdehidrodoisynólico**

Por el Dr. J. VARANGOT

Prof. Agregado, Univ. de París,

Miembro de la Asoc. Mex. de Gin. y Obst.

Hace 15 años, la posología de los estrógenos era sumamente simple, no se utilizaba prácticamente más que el benzoato de estradiol por vía parenteral, del cual se pudieron fijar de un modo aproximado las dosis útiles para obtener un efecto determinado. Posteriormente, los trabajos de los químicos nos han dotado de numerosas preparaciones de estrógenos. Todos o casi todos los años, hemos visto aparecer nuevas. Posteriormente, con los trabajos de DODDS, se introdujo en terapéutica la serie de los cuerpos estrógenos sintéticos derivados del estilbena: estilbestrol y cuerpos similares, cuya actividad por vía oral es considerable. Recientemente hicieron su aparición otros derivados de los estrógenos naturales: etinilestradiol y el ácido bisdehidrodoisynólico. A la multiplicidad de cuerpos químicos empleados se agrega la pluralidad de vías de administración utilizadas: intramuscular, gástrica, perlingual, inyección de microcristales, implantación subcutánea de pellets. Todo esto no ha simplificado en absoluto la situación.

Es pues absolutamente indispensable en la práctica clínica poseer datos precisos sobre la actividad relativa de las diferentes preparaciones y de las diversas vías de administración utilizadas. La mayor parte de los fabricantes estandarizan los cuerpos estrógenos por peso, pero la experimentación preliminar a los ensayos clínicos se hace en ratas o ratones. Por otra parte se ha demostrado que no existe siempre un riguroso paralelismo entre la sensibilidad de los roedores y la de la mujer. El ejemplo del ácido bisdehidrodoisynólico que daremos más adelante muestra por el contrario, a qué desilusiones conduce este género de transportaciones. Es preciso pues, crear un sistema de referencia basado sobre un experimento humano y definir, en lo posible una "unidad mujer" utilizando la expresión de FÉRIN (1).

Cuando se estudia la acción estrógena de un cuerpo dado, administrado por una misma vía, debe definirse su *potencia*.

Esta está en función de dos variables:

—la *actividad*, que representa la dosis mínima para determinar el efecto morfológico o ponderal escogido como test;

—la *duración de la acción*, es decir, el tiempo durante el cual se mantiene la reacción después de suprimir la administración de la hormona. Todos los autores que se han encontrado con el problema de la estandarización de los estrógenos en el animal, han insistido en las dificultades y múltiples causas de error que pesan sobre el experimentador. El peso, la edad de los animales, su alimentación, la fecha de su castración, la frecuencia de los frotis vaginales, los tratamientos estrogénicos anteriores, el ritmo de las inyecciones y otros factores mal conocidos que influyen sobre los resultados. Es necesario pues, tratar de mantener todos estos factores constantes y utilizar gran número de animales para cada test si se quiere obtener un grado suficiente de aproximación.

Parece por tanto una ilusión tratar de definir una unidad mujer, pues parece imposible mantener constantes —en los sujetos en experimentación—, todos los factores que pueden influir sobre la reacción. El término propuesto por FÉRIN es probablemente demasiado

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1952;VII:202-8.

ambicioso. Pero podemos tratar de apreciar de qué magnitud es la dosis mínima activa para obtener un efecto dado.

Numerosos tests han sido propuestos. Aquellos basados en la mejoría de los síntomas subjetivos (GREENHILL, 2) no nos parecen satisfactorios. La frecuencia, número e intensidad de los bochornos, la sensación de bienestar, la supresión del insomnio o de los sudores nocturnos, todos estos síntomas son influenciados de una manera notable por el psiquismo de las enfermas para poder constituir la base de un sistema de referencia.

La desaparición de la excreción exagerada de las gonatofinas urinarias es un test interesante, pero de difícil realización práctica. La supresión de la lactancia (JEFFCOATE y cols., 3), la producción de una hemorragia de supresión después de interrumpir el tratamiento (SOULE, 4) nos parecen afectos de numerosas críticas.

Nos parece indispensable adoptar un test de ejecución relativamente fácil recurriendo a receptores fieles y sensibles en que puedan seguirse fácilmente las variaciones morfológicas.

Pero cualquiera que sea el receptor al cual recurramos, es indispensable trabajar bajo condiciones bien determinadas (VARANGOT, 5). Es necesario recurrir a enfermas castradas quirúrgicamente y por lo tanto privadas con seguridad de la fuente endógena principal de cuerpos estrógenos, las cuales reciban periódicamente cantidades suficientes de hormonas para determinar el efecto estrogénico completo. La experiencia de la estandarización hormonal en el animal ha demostrado en efecto que el dintel de la reacción era siempre afectado por la duración y ritmo de administración de la hormona y por el tiempo transcurrido desde el momento en que el tejido receptor había estado sustraído anteriormente a la acción hormonal. Esta precaución permite mantener a la mujer en estado de máxima sensibilidad en el transcurso de los experimentos.

No debe recurrirse a mujeres con menopausia espontánea, puesto que sabemos que el ovario puede continuar produciendo cantidades apreciables de sustancias estrógenas largo tiempo después de la suspensión espontánea de la menstruación.

En la práctica se han podido utilizar dos receptores: el endometrio y la mucosa vaginal; vamos a analizar

sucesivamente las ventajas respectivas de estos dos tests.

EL TEST ENDOMETRIAL

Este test está basado en el estudio morfológico de la restauración del endometrio por la acción de los estrógenos administrados. PORTES y VARANGOT (6, 7) han propuesto actuar en la siguiente forma: la mujer ovariectomizada, pero que conserva el útero, es sometida previamente a un tratamiento con una sustancia estrógena que lleve al endometrio a un grado de crecimiento idéntico a aquel que se observa al quinceavo día del ciclo en la mujer normal.

Una biopsia permite comprobar este resultado. Se suspende entonces la administración de los estrógenos. Después de un intervalo se produce una hemorragia de supresión. En cuanto termina el sangrado se administra durante 14 días la sustancia que se desea experimentar. Se practica una biopsia en el quinceavo día y se observa histológicamente el grado de desarrollo obtenido.

Con FÉRIN (1), se puede considerar que la dosis activa mínima es aquella que determina la aparición de los siguientes caracteres foliculínicos:

- a nivel del estroma: la presencia de mitosis, de núcleos grandes con granulaciones y un cierto grado de edema intersticial;
- a nivel de las glándulas: la forma en espiral de los tubos glandulares, cuya diámetro oscila entre 40 y 50 micras sin sobrepasar de 200 a 250;
- el aspecto pseudo-estratificado de las paredes de los tubos glandulares, la presencia de numerosas mitosis, la transformación de los núcleos compactos, aplanados y picnóticos a núcleos ovales con granulaciones.

Este test ha sido utilizado por SZARKSKA (8), por PORTES y VARANGOT (6, 7) y por FÉRIN (1, 6) y por VARANGOT y JEANDIDIER (7). Es sensible y fiel. Necesita sin embargo un gran entrenamiento en la lectura de las biopsias de endometrio. El dintel de la reacción es en ocasiones difícil de apreciar y el aspecto del estroma da a menudo indicaciones más precisas que el aspecto de las glándulas. La sobredosificación puede ser controlada por el hallazgo de signos netos o discretos de

hiperplasia glandular quística. Este test presenta sin embargo, ciertos inconvenientes que hacen difícil su empleo en numerosas personas. Sucede que mujeres ovariectomizadas que aún poseen el útero no es fácil encontrarlas, por lo menos en Francia, donde los cirujanos tienen la tendencia de quitar el útero cuando se requiere la castración. Además, por otra parte, la biopsia es una maniobra no absolutamente indolora y las enfermas se quejan de su repetición, después de la administración rítmica de cuerpos estrógenos. Es excepcional que se pueda utilizar la misma persona durante largo tiempo. Es pues necesario contentarse con un pequeño número de mujeres en experiencia, lo que impide la exactitud de los resultados, pues hay forzosamente diferencias de sensibilidad individual que afectan en más o menos los valores medios obtenidos.

Este test endometrial, si es cierto que ha permitido obtener datos muy interesantes, no puede ser de fácil empleo. Hasta el momento, no ha servido más que para el estudio de la actividad de los cuerpos estrógenos. No se le ha podido utilizar para estandarizar la duración de la acción de una dosis única.

EL TEST VAGINAL

La mucosa vaginal es muy sensible a la acción de los estrógenos. La castración determina rápidamente una atrofia notable del epitelio, que se restaura fácilmente por la administración de sustancias estrógenas. Desde los trabajos de PAPANICOLAU (11), sabemos que podemos obtener fácilmente datos sobre la morfología vaginal estudiando por medio de frotis las células descarnadas en la luz del órgano. PAPANICOLAU (11), de ALLENDE, SHORR y HARTMAN (12) han estudiado ampliamente la citología vaginal en el curso de ciclos normales y patológicos. SHORR y PAPANICOLAU (13, 14) han demostrado que podían obtenerse datos preciosos por la técnica de los frotis, para apreciar la actividad de un tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas o amenorreicas.

Estos trabajos han sido reemprendidos más recientemente por FERIN (15, 16). También se ha querido utilizar los frotis vaginales como un test muy sensible de exploración funcional. Los trabajos de LICHTWITZ (17) y colaboradores, han hecho nacer muchas espe-

ranzas en este sentido. El porvenir dirá lo que debe retenerse. Con LABATUT (18, 19) hemos ensayado diversas sustancias estrógenas y practicado un estudio cuantitativo de los frotis.

En láminas teñidas por la técnica de PAPANICOLAU (20), por lo menos hemos contado cien células y establecido una fórmula vaginal haciendo la clasificación de cada una de las células encontradas en los frotis, según el lugar que ocupan en relación con las diversas capas histológicas que constituyen el epitelio vaginal.

Las células descamadas en la vagina tienen en efecto, prácticamente, una morfología que permite identificarlas como:

- células de la capa basal,
- células de la capa espinosa,
- células de núcleo picnótico,
- células granulosas,
- células anucleadas.

Las células basales y espinosas cuyo núcleo es voluminoso y contiene filamentos cromáticos, pertenecen a la capa profunda, y las células cariopicnóticas, granulosas y anucleadas, cuyo núcleo está en degeneración, a la capa superficial.

El estudio de un gran número de casos nos permite concluir que en un organismo en estado máximo de carencia estrógena se observan frotis que encierran un 90% de células profundas; al contrario, en un organismo saturado de estrógenos, el porcentaje de células profundas no sobrepasa el 15%.

En la práctica, un frotis que arroje más del 70% de células profundas traduce ausencia de estrógenos, y por el contrario, un frotis que arroje menos del 30% de células profundas corresponde a un organismo sometido durante largo tiempo a la acción de los estrógenos.

Frotis repetidos muestran que el porcentaje de células profundas es regularmente superior al 70%. Se administra entonces la sustancia en estudio y se busca la dosis que permita obtener en quince días frotis que contengan menos del 20% de células profundas.

Este test es sensible, fiel y más fácil de realizar que el test endometrial. Por otra parte, nada impide llevar a cabo las dos exploraciones simultáneamente.

Puede uno preguntarse qué grado de precisión se tiene derecho a esperar de estos procedimientos de

investigación. Es muy cierto que las condiciones propias del experimento no permiten esperar resultados con un grado de exactitud de 10% más o menos, como puede obtenerse en la estandarización en animales. Las necesidades de la terapéutica humana no exigen tal aproximación. De hecho, es suficiente encontrar la magnitud de la dosis por administrar por una parte, y comparar la actividad relativa de diversas preparaciones. Debe estimarse como satisfactorio, si para una sustancia dada se puede considerar que la dosis terapéutica eficaz está comprendida entre 0.5 y 2 miligramos, por ejemplo. En cuanto a la comparación de la actividad de dos sustancias, es aún aceptable un error probable de 100% para las necesidades de la terapéutica.

Podremos sin embargo, en el porvenir ser más exigentes. Por el momento, estas técnicas con todas sus imperfecciones –que no tratamos de disimular–, nos proporcionan muy apreciables servicios.

Hemos utilizado recientemente el test vaginal para el estudio de la actividad de dos derivados de los estrógenos naturales, activos por vía oral: el ácido bis-dehidrodoisynólico y el etinil-estradiol.

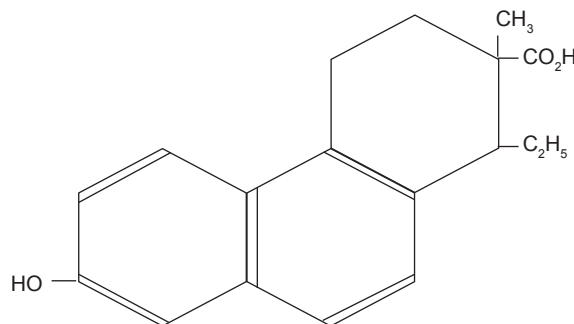
EL ÁCIDO BIS-DEHIDRO-DOISYNÓLICO

En 1933, DOISY, con sus colaboradores MCCORQUODALE, D. W. THAYER, S. A. (21), anunciaron que habían logrado preparar a partir de la estrona, un ácido monocarboxílico cuya actividad en la rata era muy superior a la de la estrona y a la del estradiol.

Posteriormente, MIESCHER determinó la constitución química de los ácidos obtenidos a partir de la estrona y del estradiol, en particular del que DOISY había aislado y que por esta razón MIESCHER llamó ácido doisynólico.

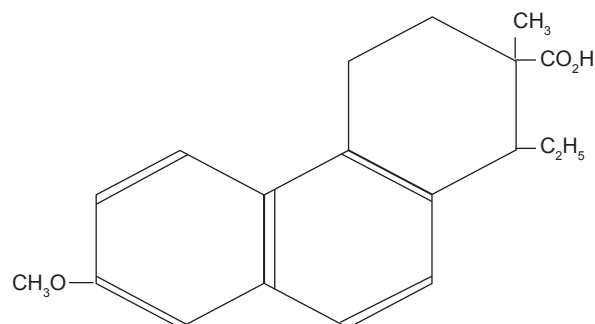
Más tarde, el mismo autor en colaboración con HEER (22) logró preparar a partir del equilenino, el ácido “bisdehidrodoisynólico”, cuya síntesis total se ha realizado.

El estudio farmacológico de este cuerpo en el animal fue hecho por TSCHOPP (23). Este autor ha demostrado que el ácido B. D. tenía gran actividad por vía oral: veinte veces más activo que el dietilestilbestrol, 100 a 200 veces más activo que la estrona y el estradiol. Presenta cualitativamente



todas las propiedades fisiológicas de los estrógenos. La toxicidad de este cuerpo es tan débil, que en la rata, la dosis estrógeno dintel es de 0.001 mg/kg del peso del animal y la dosis letal de 700 mg/kg. La proporción entre la dosis activa y la dosis letal es de 1/700.000.

El ácido B. D. fue introducido en terapéutica humana bajo la forma de bis-dehidrodoisynolato de metilo: y los primeros resultados obtenidos en la mujer fue-



ron publicados por WENNER y JOEL (24), después por JOEL (25). Este último autor señaló los buenos efectos terapéuticos obtenidos con el ácido B. D. y estimó que su actividad era semejante a la del estilbestrol. Existía pues una discordancia entre la actividad de este cuerpo en la rata y en la mujer, puesto que TSCHOPP lo había encontrado en los roedores 20 veces más activo que el estilbestrol.

JOEL insistió en la gran tolerancia del ácido B. D. y en las pocas manifestaciones tóxicas a las dosis en que es fisiológicamente activo.

Nosotros hemos estudiado personalmente, la acción estrogénica del ácido B. D. durante más de tres años. A 18 mujeres castradas se les ha controlado por frotis repetidos, y la sustancia ha sido administrada bajo las condiciones precisadas anteriormente, con

objeto de determinar la actividad de los estrógenos por medio del test vaginal.

Hemos podido verificar que el ácido B. D. posee todas las actividades fisiológicas de los estrógenos naturales, pero nuestras experiencias no nos han permitido hallar una actividad tan grande como la señalada por JOEL. Estimamos que el ácido B. D. es 3 a 5 veces menos activo por vía oral que el dietilestilbestrol. Por el contrario, posee la ventaja de ser notablemente bien tolerado, y que prácticamente jamás provoca manifestaciones tóxicas: náuseas o vómitos. Estos sólo aparecen cuando se utilizan dosis muy elevadas y aún así son transitorias, no durando más de dos a tres días y desapareciendo a pesar de continuar el tratamiento.

El ácido B. D. es pues un estrógeno de fácil manejo y si su actividad es menor que la del estilbestrol, es a la vez mejor tolerado, lo cual es de gran valor en los tratamientos de larga duración, particularmente en los trastornos de la menopausia natural o artificial.

EL ETINIL-ESTRADIOL

Descubierto por INHOFFEN y HOHLWEG (26), es un derivado del estradiol, caracterizado por la presencia de un radical acetilénico en la cadena fijada al carbón 17.

La primera publicación hecha por CLAUBERG y USTÜN (27), insistía en su gran actividad por vía oral, que lo hacía el estrógeno más activo entre todos los hasta entonces conocidos.

Fue después ampliamente estudiado en los Estados Unidos, primero por SALMON, GEIST, WALTER y MINTZ (28), quienes realizaron el primer estudio completo, y después por muchos otros investigadores entre los que citaremos WATSON (29), GROPER y BISKIND (30), SOULE (4), LYON (31), HARDING (32), WIESBADER y FILLER (33), BIRNBERG, LIVINGSTONES y KURZROK (34), JEFFCOATE, LISTER, HARGREAVES y ROBERTS (3).

Todos estos autores han insistido en la gran actividad del etinilestradiol por vía oral. Sus opiniones divergen en cuanto a su actividad relativa en relación con el estilbestrol, puesto que, para unos es sólo 5 veces más activo (HARDING) en tanto que, para otros es 50 veces más activo (JEFFCOATE).

Estas grandes divergencias proceden del hecho, que no han sido utilizados idénticos tests y que la precisión misma de los tests empleados está sujeta a crítica.

Hemos ensayado el etinil-estradiol en seis mujeres castradas. Los resultados han sido en conjunto bastante homogéneos. Con una dosis diaria de 0.05 mg, obtuvimos en 5 sujetos un frotis de acción estrógena completa en 14 días. Puede pues admitirse que el etinil-estradiol es aproximadamente 20 veces más activo que el estilbestrol administrado por vía oral y que el benzoato de estradiol por vía parenteral.

A las dosis activas, pueden observarse pequeños fenómenos de intolerancia: náuseas, vómitos, en un 10% de casos aproximadamente. Pero estas manifestaciones son transitorias y ceden si se administra el medicamento en agua bicarbonatada.

RESUMEN

Con el ácido B. D. y el etinil-estradiol poseemos por tanto derivados de estrógenos naturales activos por vía oral y fáciles de manejar.

El primero es relativamente poco activo, pero de fácil manejo, muy bien tolerado y da un gran margen de seguridad vis-a-vis de una sobre dosificación ocasional.

El segundo es muy activo, un poco menos bien tolerado y necesita una vigilancia mayor para evitar una sobredosis. Su acción parece ser un poco más constante que la del ácido B. D.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) FERIN, J.—*Revue Française de Gynecologie et d'Obstetrique*, 1942, t. 37, p. 237.
- 2) GREENHILL, J. P.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1942, t. 44, p. 475.
- 3) JEFFCOATE, T. N. A., ZISTER, U. M., HARGREAVES, B. and ROBERTS, H.—*Brit. Med. J.*, 6 Nov. 1948, p. 809.
- 4) SOULÉ, S. D.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1942, t. 44, p. 684.
- 5) VARANGOT, J.—*Hormonothérapie gynecologique*, 1 vol. Masson, ed. París, 1942.
- 6) PORTES, L. y VARANGOT, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1942, t. 3, p. 239.
- 7) PORTES, L. y VARANGOT, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1942, t. 3, p. 74.
- 8) SZARSKA, A.—*Ztscher. Geb. U. Gynak*, 1941, t. 122, p. 242.
- 9) FERIN, J.—*Gynecologie et Obstetrique*, 1946, t. 45, p. 79.
- 10) VARANGOT, J. y JEANDIDIER, H.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1944, t. 5, p. 19.
- 11) PAPANICOLAU, G. N.—*Americ. I. Anat.*, 1933, t. 52, p. 519.
- 12) DE ALLENDE, I. L. C., SHORR, E. y HARTMANN, C. G.—*Contribution to Embryology*, 1943, t. 31, p. 1.
- 13) PAPANICOLAU, G. N. y SHORR, E.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1936, t. 31, p. 806.

- 14) SHORR, E.—*J. of the Mount Sinai Hosp.*, 1945, t. 12, p. 667.
- 15) FERIN, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1945, t. 6, p. 213.
- 16) FERIN, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1947, t. 8, p. 297.
- 17) LICHTWITZ, A. y FITOUSSI, M.—*Semaine des Hopitaux*, 1947, t. 23, p. 695 y 701.
- 18) LABATUT, L. H.—*These de Medecine*, París, 1946.
- 19) VARANGOT L. y LABATUT, L. H.—*Gynécologie et Obstetrique*, 1948, t. 47, p. 540.
- 20) PAPANICOLAU, G. N.—*Science*, 1942, t. 95, p. 438.
- 21) MCCORQUODAL, D. W., Thayer, S. A. y Doisy, E. A.—*J. Biol. Chem.*, 1933, t. 99, p. 327.
- 22) HEER, J. y MIESCHER, K.—*Helv. Chim. Acta*, 1944, t. 27, p. 156.
- 23) TSCHOPP, E.—*Schweiz Med. Wochenschr*, 1944, t. 74, p. 11.
- 24) WENNER, R. y JOËL, C. A.—*Experientia*, 1945, t. 1, p. 23.
- 25) JOËL, C. A.—*Schweiz. Med. Wocheuschr*, 1946, t. 76, p. 261.
- 26) INHOFFE, H. H. y HOHLWEG, W.—*Naturwissench*, 1948, t. 26, p. 96.
- 27) CLAUBERG, C. y USTÜN, Z.—*Zentralu. Gynäkol.*, 1938, t. 62, p. 1745.
- 28) SALMON, U. J., GEIST, S. H., WALTER, R. y MINTZ, W.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1941, t. 1, p. 556.
- 29) WATSON, B. A.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1942, t. 2, p. 447.
- 30) GROPER, M. J. and BISKIND, G. R.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1942, t. 2, p. 703.
- 31) LYON, R. A.—*A. J. Obst. and Gynecol.*, 1944, t. 47, p. 532.
- 32) HARDING, F. E.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1944, t. 48, p. 181.
- 33) WIESBADER, H. y FILLER, W.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1946, t. 51, p. 75.
- 34) BIRNBERG, G. H., LIVINGSTONE, S. H., KURZROK, L. y SHERBER, D.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, t. 54, p. 855.