



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 74, número 12, diciembre 2006

CONTENIDO

CONTENT

EDITORIAL

609 Jorge Delgado Urdapilleta

EDITORIAL

609 Jorge Delgado Urdapilleta

ARTÍCULOS ORIGINALES

611 Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina

Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Ana Cecilia Molina Munguía, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño

626 Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles

Juan Carlos Barros Delgadillo, Luz María Alvarado Méndez, Viridiana Gorbea Chávez, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño

645 Diagnóstico y frecuencia de cardiopatía fetal mediante ecocardiografía en embarazos con factores de alto riesgo

Juan Carlos Hinojosa Cruz, Raúl San Luis Miranda, María Guadalupe Veloz Martínez, Edgardo Puello Tamara, Laura Guadalupe Arias Monroy, Abel Barra Urrutia, Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara, Guadalupe del Ángel G, Gladis Alicia Gutiérrez González, Rosa Alicia Ramos García, Isela Santos Vera

657 Desarrollo y validación de un modelo de cultivo *in vitro* para el estudio de la diferenciación del trofoblasto humano

Alfonso Martínez Flores, Jorge Beltrán Montoya, Alicia Ortega Aguilar, Felipe Vadillo Ortega

666 Evaluación de un microarreglo de anticuerpos en fase sólida para el estudio de quimiocinas secretadas por la membrana corioamniótica

Nardhy Yadira Gómez López, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Jorge Beltrán Montoya, Felipe Vadillo Ortega

671 Identificación de la metaloproteasa de matriz extracelular-3 en la membrana fetal de la rata y su posible implicación en la rotura de las membranas corioamnióticas

Noemí Meraz Cruz, Jorge Beltrán Montoya, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Felipe Vadillo Ortega

611 Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination

Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Ana Cecilia Molina Munguía, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño

626 Perinatal results in pregnancies obtained with embryo transfer *in vitro* fertilization: a case-control study

Juan Carlos Barros Delgadillo, Luz María Alvarado Méndez, Viridiana Gorbea Chávez, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño

645 Diagnostic and frequency of fetal heart disease by echocardiography in pregnancies with high-risk factors

Juan Carlos Hinojosa Cruz, Raúl San Luis Miranda, María Guadalupe Veloz Martínez, Edgardo Puello Tamara, Laura Guadalupe Arias Monroy, Abel Barra Urrutia, Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara, Guadalupe del Ángel G, Gladis Alicia Gutiérrez González, Rosa Alicia Ramos García, Isela Santos Vera

657 Development and validation of an *in vitro* culture model for the study of the differentiation of human trophoblast

Alfonso Martínez Flores, Jorge Beltrán Montoya, Alicia Ortega Aguilar, Felipe Vadillo Ortega

666 Assessment of a microassay of solid-phase antibodies to the study of chemokines secreted by corioamnio membrane

Nardhy Yadira Gómez López, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Jorge Beltrán Montoya, Felipe Vadillo Ortega

671 Identification of metalloprotease of extracellular-3 matrix in the fetal membrane of the rat and its possible implication in the rupture of corioamniotic membranes

Noemí Meraz Cruz, Jorge Beltrán Montoya, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Felipe Vadillo Ortega

CASO CLÍNICO

640 Restricción del crecimiento intrauterino grave de inicio temprano: una alternativa terapéutica

Mario Roberto Rodríguez Bosch, María de Lourdes Téllez Serna, Esperanza Bautista Gómez

CLINICAL CASE

640 Early severe restriction of intrauterine growth: a therapeutic alternative

Mario Roberto Rodríguez Bosch, María de Lourdes Téllez Serna, Esperanza Bautista Gómez

HACE 55 AÑOS

678 Cirugía en el parto vaginal
José Rábago

683 ÍNDICE DE MATERIAS DEL VOLUMEN 74, 2006

690 ÍNDICE DE AUTORES DEL VOLUMEN 74, 2006

55 YEARS AGO

678 Surgery in vaginal delivery
José Rábago

683 SUBJECT INDEX OF VOLUME 74, 2006

690 AUTHOR INDEX OF VOLUME 74, 2006



CONTENU

EDITORIAL

609 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ARTICLES ORIGINAUX

- 611 **Facteurs pronostiques de grossesse dans l'insémination intra-utérine**
Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Ana Cecilia Molina Munguía, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño
- 626 **Résultats périnataux de grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons (FIVTE) : une étude de cas et contrôles**
Juan Carlos Barros Delgadillo, Luz María Alvarado Méndez, Viridiana Gorbea Chávez, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño
- 645 **Diagnostic et fréquence de cardiopathie fœtale au moyen d'échocardiographie dans des grossesses avec facteurs à haut risque**
Juan Carlos Hinojosa Cruz, Raúl San Luis Miranda, María Guadalupe Veloz Martínez, Edgardo Puella Tamara, Laura Guadalupe Arias Monroy, Abel Barra Urrutia, Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara, Guadalupe del Ángel G, Gladis Alicia Gutiérrez González, Rosa Alicia Ramos García, Isela Santos Vera
- 657 **Développement et validation d'un modèle de culture *in vitro* pour l'étude de la différenciation du trophoblaste humain**
Alfonso Martínez Flores, Jorge Beltrán Montoya, Alicia Ortega Aguilar, Felipe Vadillo Ortega
- 666 **Évaluation d'un micro-réglage d'anticorps en phase solide pour l'étude de chimiokynes ségrégées par la membrane chorio-amniotique**
Nardhy Yadira Gómez López, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Jorge Beltrán Montoya, Felipe Vadillo Ortega
- 671 **Identification de la métalloprotéase de matrice extracellulaire-3 dans la membrane fœtale du rat et sa possible implication dans la rupture des membranes chorio-amniotiques**
Noemí Meraz Cruz, Jorge Beltrán Montoya, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Felipe Vadillo Ortega

CAS CLINIQUE

- 640 **Restriction dans la croissance intra-utérine grave de début précoce : une alternative thérapeutique**
Mario Roberto Rodríguez Bosch, María de Lourdes Téllez Serna, Esperanza Bautista Gómez

IL Y A 55 ANS

- 678 **Chirurgie dans l'accouchement vaginal**
José Rábago
- 683 **INDEX DES MATIÈRES DU VOLUME 74, 2006**
- 690 **INDEX ONOMASTIQUE DU VOLUME 74, 2006**

CONTEÚDO

EDITORIAL

609 *Jorge Delgado Urdapilleta*

ARTIGOS ORIGINAIS

- 611 **Fatores pronósticos de gravidez em inseminação intrauterina**
Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Ana Cecilia Molina Munguía, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño
- 626 **Resultados perinatais de gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões (FIVTE): um estudo de casos e controles**
Juan Carlos Barros Delgadillo, Luz María Alvarado Méndez, Viridiana Gorbea Chávez, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño
- 645 **Diagnóstico e frequência de cardiopatia fetal mediante ecocardiografia em gravidezes com fatores de alto risco**
Juan Carlos Hinojosa Cruz, Raúl San Luis Miranda, María Guadalupe Veloz Martínez, Edgardo Puella Tamara, Laura Guadalupe Arias Monroy, Abel Barra Urrutia, Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara, Guadalupe del Ángel G, Gladis Alicia Gutiérrez González, Rosa Alicia Ramos García, Isela Santos Vera
- 657 **Desenvolvimento e validação dum modelo de cultivo *in vitro* para o estudo da diferenciação do trofoblasto humano**
Alfonso Martínez Flores, Jorge Beltrán Montoya, Alicia Ortega Aguilar, Felipe Vadillo Ortega
- 666 **Avaliação de um micro-arranjo de anticorpos em fase sólida para o estudo de quimicinas secretadas pela membrana corioamniótica**
Nardhy Yadira Gómez López, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Jorge Beltrán Montoya, Felipe Vadillo Ortega
- 671 **Identificação da metaloprotease de matriz extra-celular-3 na membrana fetal da rata e a sua possível implicação na ruptura das membranas corioamnióticas**
Noemí Meraz Cruz, Jorge Beltrán Montoya, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Felipe Vadillo Ortega

CASO CLINICO

- 640 **Restrição no crescimento intrauterino de início antecipado: uma alternativa terapêutica**
Mario Roberto Rodríguez Bosch, María de Lourdes Téllez Serna, Esperanza Bautista Gómez

HÁ 55 ANOS

- 678 **Cirurgia no parto vaginal**
José Rábago
- 683 **ÍNDICE DE MATÉRIAS DO VOLUME 74, 2006**
- 690 **ÍNDICE ONOMÁSTICO DO VOLUME 74, 2006**



Editada por la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia

Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S.*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

EDITOR COORDINADOR

Dr. Ernesto Castelazo Morales*

CONSEJO EDITORIAL

Dr. J. Trinidad González Gutiérrez
Dr. José Manuel Septién González
Dr. Víctor Espinosa de los Reyes
Dr. Juan Rodríguez Argüelles

Dr. Carlos Mac Gregor SN
Dr. Samuel Karchmer K
Dr. Efraín Vázquez Benítez
Dr. Roberto Ahued Ahued

Dr. José Antonio Sereno Coló
Dr. Jesús Puente Tovar
Dr. Javier Santos González

COMITÉ EDITORIAL

Distrito Federal

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

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

Chihuahua, Chih.

Dr. Jesús Leal del Rosal

Durango

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar
Dr. Reynaldo Milla Villeda

Guadalajara, Jal.

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

Hermosillo, Son.

Dr. Jorge González Durazo

León, Gto.

Dr. Antonio Gutiérrez Gutiérrez

Mazatlán, Sin.

Dr. José de Jesús Montoya Romero

Mérida, Yuc.

Dr. Fernando Gasque López
Dr. Luis Alberto Barrera González

Monterrey, NL

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

Querétaro, Qro.

Dr. Norberto Plascencia Moncayo

San Luis Potosí, SLP

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz

Tijuana, BC

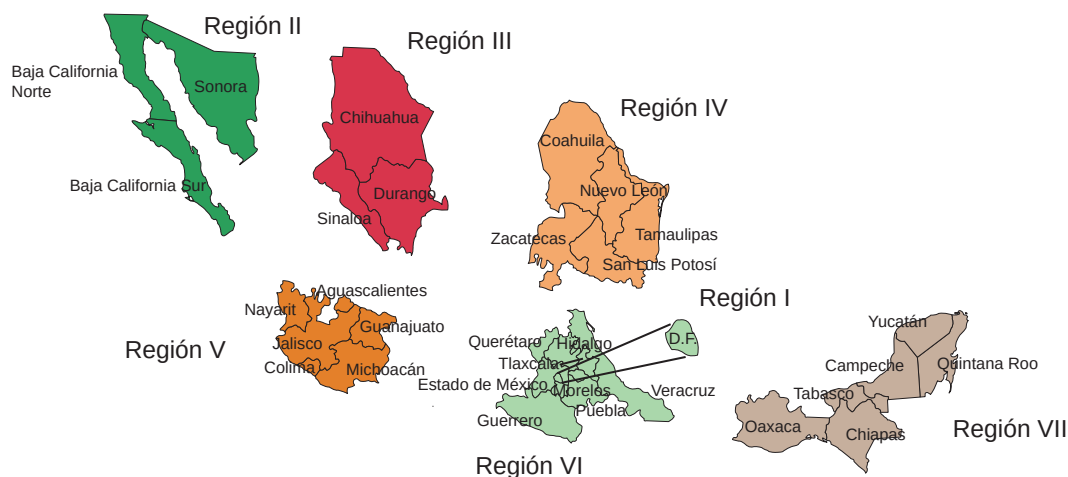
Dr. David Antonio Nava Muñoz

Tlaxcala, Tlx.

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón

Xalapa, Ver.

Dr. Pedro Coronel Brizio



Agrupaciones federadas

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



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.

Fundada en 1960

Comité Ejecutivo 2005-2007

Dr. Jesús Leal del Rosal

Presidente

Dr. René Bailón Uriza

Vicepresidente

Dr. Fernando Gaviño Gaviño
Secretario

Dr. Ángel García Alonso López
Tesorero

Dr. Cuauhtémoc Celis González
Prosecretario

Dr. Gilberto Tena Alavez
Protesorero

Directores Regionales Periodo 2006 - 2008

Dr. Drusso Vera Gaspar
Región I

Dr. Manuel de Jesús González Martínez
Región IV

Dr. José Rojas Serrato
Región II

Dr. Emigdio Torres Farias
Región V

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Región III

Dr. Rafael Guadarrama Sánchez
Región VI

Dr. Oscar Renan Cachón López
Región VII

Afiliada a:



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



FIGO
The International Federation
of Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en:

ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE CD/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2006

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 900.00
Personal:	\$ 880.00
Ejemplares ya publicados:	\$ 120.00

En el extranjero:

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

*La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.
Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York No. 38, Col. Nápoles, 03810 México, D.F.
Tel. 5682-0156.

Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116
Realizada, comercializada y distribuida por Nieto Editores, SA de CV, Av. de las Tzinnias 10, col. Jardines
de Coyoacán, México, DF, CP 04890. Tel.: 5678-2811, fax: 5679-6591. Impresa en: Péche Impresiones,
SA de CV. Quetzalcóatl 48, col. Tlaxpana, México, DF, CP 11320.

Coordinación editorial: Evangelina Andraca Alcalá y Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

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

Publicidad

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

Publicidad

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



Con este número de **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO** concluye el volumen 74 y su contenido son los trabajos premiados en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, que se realizó el pasado mes de septiembre. Es motivo de satisfacción haber sido testigos del cada vez mayor número de trabajos que se presentan en los congresos de nuestra especialidad, sin duda reflejo del crecimiento de la investigación, la que aún deberá incrementarse y apoyarse de manera más decidida.

Uno de los trabajos premiados se refiere a la vigilancia y tratamiento obstétrico perinatal, dirigidos a asegurar el bienestar del feto con cardiopatía, afecciones cada vez más frecuentes que se relacionan directamente con diversos factores que alteran el desarrollo del feto y dan lugar a morbilidad y mortalidad perinatal elevada.

El diagnóstico, o detección temprana de las anomalías estructurales y funcionales del corazón, permite programar de manera oportuna el tratamiento y la vigilancia prenatal y postnatal por el obstetra y el cardiólogo, con la finalidad de prevenir las complicaciones, proporcionar información, asesoría y aliento a los familiares, ante la compleja incertidumbre relacionada con el diagnóstico prenatal de las alteraciones cardiovasculares.

La investigación en infertilidad es uno de los ámbitos con mayor actividad. A propósito, aquí se incluyen los resultados de un trabajo relacionado con la inseminación artificial, que como es bien sabido es una técnica de reproducción asistida que consiste en la introducción de espermatozoides (con previa capacitación) en el útero sin efectuar contacto sexual, con la finalidad de lograr el embarazo.

La inseminación intrauterina ha mejorado su tasa de éxito gracias a los progresos tecnológicos y al

mejor conocimiento de la fisiología reproductiva. La incorporación de la ecografía vaginal hace posible el estricto control del desarrollo folicular y la correcta sincronización entre la ovulación y el momento de la inseminación.

Hace poco se demostró que la rotura de membranas, en condiciones fisiológicas y patológicas, es un fenómeno complejo que involucra diversos procesos bioquímicos, como: apoptosis, secreción de diversos mediadores inflamatorios y alteración en la estructura del colágeno que les da soporte.

Los resultados derivados de la investigación permiten proponer que los leucocitos infiltrados en la coriodecidua pueden participar en la rotura de las membranas corioamnióticas, y producen e inducen la producción de mediadores, como la IL-1 β y la TNF- α , además de MMP-9 por las células residentes en estos tejidos. Sin embargo, a la fecha no se conocen con exactitud las señales que propician la llegada de los leucocitos a la coriodecidua.

Diversos datos demuestran la coexistencia de quimiocinas en las secreciones cervicovaginales y el líquido amniótico, lo que sugiere que estas moléculas pueden tener una función de importancia significativa en el reclutamiento de las células que intervienen en la remodelación de los tejidos gestacionales. Por este motivo, en esta investigación se propone que en las etapas finales del embarazo comienza una secuencia de eventos bioquímicos en diferentes citocinas, quimiocinas y moléculas efectoras de naturaleza proteica.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO refrenda a sus lectores los mejores deseos para que todos los colegas y sus familias terminen este año con la satisfacción de haber alcanzado sus metas y de planear las siguientes, más ambiciosas, siempre con la mira puesta en la salud de las mujeres y la necesidad de mantenernos actualizados para servirles mejor.

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta

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

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS AL MES DE NOVIEMBRE DEL 2006

1. **Placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta**
Traducción del Dr. Fernando Alonso O
Ginecol Obstet Mex 2004;72:487-90
2. **Tromboembolia pulmonar en obstetricia**
José Angulo Vázquez, Andrés Ramírez García, Luis Guillermo Torres Gómez,
Alejandro Vargas González, Laura Cortés Sanabria
Ginecol Obstet Mex 2004;72:400-6
3. **Diferencias y similitudes de la preeclampsia y la hipertensión gestacional**
Juan Manuel Medina Lomelí, Néstor Medina Castro
Ginecol Obstet Mex 2005;73:48-53
4. **Diabetes gestacional. Diagnóstico en etapas tempranas del embarazo**
Teresita Sandoval Rodríguez, Benjamín Oliva Figueroa
Ginecol Obstet Mex 2005;74:199-204
5. **Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional**
Marcelino Hernández Valencia, Arturo Zárate
Ginecol Obstet Mex 2006;73:371-7

NIVELES DE EVIDENCIA

Los niveles de evidencia utilizados para los artículos de investigación en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO son:

- | | |
|------|--|
| I | Estudio con distribución aleatoria y controlado |
| II-1 | Estudio no-ciego con distribución aleatoria, controlado |
| II-2 | Estudio de cohorte o caso-control |
| II-3 | Observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos |
| III | Opinión de autoridades, suelen ser resultado de experiencia clínica o de un comité de opinión |

Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina*

Juan Carlos Barros Delgadillo,** Juan Carlos Rojas Ruiz,*** Ana Cecilia Molina Munguía,*** Sergio Villalobos Acosta,** Víctor Sánchez Solís,** Gerardo Barroso Villa,**** Fernando Gaviño Gaviño¹

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: la inseminación artificial es una técnica que consiste en el depósito de espermatozoides en el conducto genital femenino sin contacto sexual y con la finalidad de lograr el embarazo. La inseminación intrauterina ha mejorado su tasa de éxito gracias a los avances tecnológicos y al mejor conocimiento de la fisiología reproductiva.

Objetivos: evaluar los factores pronósticos de éxito para el embarazo y calcular la tasa acumulada por ciclos en inseminación intrauterina.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y longitudinal. Se analizaron los ciclos de inseminación intrauterina del 1 enero del 2003 al 31 diciembre del 2005. Se incluyeron parejas con infertilidad primaria y secundaria de 24 a 41 años de edad. Se estimaron las variables de edad, tipo y tiempo de infertilidad, causas, densidad y movilidad espermática poscapacitación, número de folículos, grosor endometrial y número del ciclo en que se realizó la inseminación intrauterina. Las pacientes llevaron un protocolo de estimulación ovárica con seguimiento folicular. Los resultados se analizaron por SPSS 11.0. Las variables continuas se designaron como medias $\pm$ DE y regresión logística univariada para determinar la significación estadística. Las categóricas se evaluaron en frecuencias y porcentajes. Se calcularon curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos.

Resultados: se analizaron 391 parejas con 668 ciclos totales. La tasa de embarazo por ciclo y por paciente fue del 13.0 y 21.7%, respectivamente y la edad de 33.5 ± 3.4 años. Las tres variables con $p < 0.05$ fueron: duración de la infertilidad, movilidad espermática y número del ciclo en que se realizó la inseminación intrauterina. No se encontró significación en el resto de las variables.

Conclusiones: el mayor éxito en la inseminación intrauterina se logra con menos de cuatro años de infertilidad y con movilidad espermática $\geq 77.6\%$ en los primeros dos ciclos de tratamiento.

Palabras clave: factores pronóstico, inseminación intrauterina.

ABSTRACT

Background: The artificial insemination is the introduction of spermatozoa in the feminine genital tract without carrying out sexual contact and with the purpose of obtaining the pregnancy. The insemination intrauterine has improved its rate of success thanks to the technological advances and the best knowledge of human reproductive physiology.

Objectives: To evaluate the prognostic factors for the pregnancy success and calculate the cumulative rate per cycle in IUI (intrauterine insemination).

Patients and methods: This study was descriptive, retrospective, analytic, and longitudinal. The cycles of IUI were analyzed from January 1st 2003 to December 31st 2005. Couples 24-41 years old with primary and secondary infertility were included. The following variables were studied: age of participant, type of infertility, length of infertility, aetiology, postcapacitation sperm density and motility, number of follicles, endometrial thickness, and the cycle number in which the IUI was performed. Patients carried out a protocol of ovarian stimulation and follicular follow up. The results were analyzed with 11.0 SPSS, continuous variables were analyzed and reported as means $\pm$ SD with univariate logistic regression to determine statistic significance. Categorical variables were reported in frequencies and percentages. ROC curves were calculated to determine optimal cutting points.

Results: 668 cycles were analyzed in 391 couples. The pregnancy rate per cycle and couple was of 13.0 and 21.7% respectively. Means $\pm$ SD patient age was 33.5 ± 3.4 years old. The three variables with $p < 0.05$ were: the infertility duration, sperm motility and the cycle number in which IUI was performed. No statistical significance was found in the remaining variables.

Conclusions: The greatest success in IUI will be achieved with infertility of 4 years or less, with sperm motility of 77.6% and in the first two cycles of treatment.

Key words: prognostic factors, intrauterine insemination.

RÉSUMÉ

Antécédents : l'insémination artificielle est une technique qui consiste dans le dépôt de spermatozoïdes dans le conduit génital féminin sans effectuer contact sexuel et avec le but d'atteindre la grossesse. L'insémination intra-utérine a amélioré son taux de réussite grâce aux progrès technologiques et à la meilleure connaissance de la physiologie reproductive.

Objectif : évaluer les facteurs pronostiques de réussite pour la grossesse et faire le calcul du taux cumulé par cycles en insémination intra-utérine.

Matériel et méthodes : on a réalisé une étude descriptive, rétrospective, analytique et longitudinale. Les cycles d'insémination intra-utérine du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2005 ont été analysés. L'étude a inclus des couples avec infertilité primaire/secondaire entre 24 et 41 ans. On a estimé les variables d'âge, type et temps d'infertilité, causes, densité et mobilité spermatique post-capacitation, nombre de follicules, grosseur endométriale et numéro du cycle où l'on a réalisé l'insémination intra-utérine. Les patientes ont mené un protocole de stimulation ovarienne avec suivi folliculaire. Les résultats ont été analysés par SPSS 11.0. Les variables continues ont été désignées comme médianes $\pm$ DE et régression logistique univariée pour déterminer la signification statistique. Les catégories ont été évaluées en fréquences et pourcentages. On a fait le calcul des courbes ROC pour déterminer les points de coupure optimaux.

Résultats : on a analysé 391 couples avec 668 cycles totaux. Le taux de grossesse par cycle et par patiente a été de 13.0 et 21.7% respectivement et l'âge de 33.5 ± 3.4 ans. Les trois variables avec $p < 0.05$ ont été : durée de l'infertilité, mobilité spermatique et numéro du cycle où l'on a réalisé l'insémination intra-utérine. On n'a pas trouvé de signification dans le reste des variables.

Conclusions : la majeure réussite dans l'insémination intra-utérine s'atteindra avec moins de quatre ans d'infertilité et avec mobilité spermatique $\geq 77.6\%$ dans les deux premiers cycles du traitement.

Mots-clé : facteurs pronostiques, insémination intra-utérine.

RESUMO

Antecedentes: a inseminação artificial é uma técnica que consiste no depósito de espermatozoides no conduto genital feminino sem efetuar contato sexual e com o objetivo de atingir a gravidez. A inseminação intrauterina melhorou sua taxa de sucesso graças aos avanços tecnológicos e ao melhor conhecimento da fisiologia reprodutiva.

Objetivo: avaliar os fatores pronóstico de sucesso para a gravidez e calcular a taxa acumulada por ciclos de inseminação intrauterina.

Material e métodos: realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, analítico e longitudinal. Analizaram-se os ciclos de inseminação intrauterina do 1 de janeiro do 2003 ao 31 de dezembro do 2005. Incluíram-se casais com infertilidade primária/secundária dentre 24 a 41 anos. Estimaram-se as variáveis de idade tipo e tempo de infertilidade, causas, densidade e mobilidade espermática pós-capacitação, número de folículos, grossura endometrial e número do ciclo no que se fez a inseminação intrauterina. As pacientes levaram um protocolo de estimulação ovárica com acompanhamento folicular. Os resultados foram analisados por SPSS 11.0. As variáveis contínuas designaram-se como médias $\pm$ DE e regressão logística univariada para determinar a importância estatística. As categóricas avaliaram-se em frequências e porcentagens. Calcularam-se curvas ROC para determinar os pontos de corte ótimos.

Resultados: Analizaram-se 391 casais com um total de 668 ciclos. A taxa de gravidez por ciclo e por paciente foi de 13,0 e 21,7%, respectivamente e a idade de $33,5 \pm 3,4$ anos. As três variáveis com $p < 0,05$ foram: duração da infertilidade, mobilidade espermática e número do ciclo no qual se fez a inseminação intrauterina. Não se encontrou significância no resto das variáveis.

Conclusões: o maior sucesso na inseminação intrauterina se atingirá com menos de quatro anos de infertilidade e com mobilidade espermática $\geq 77,6\%$ nos primeiros dois ciclos do tratamento.

Palavras chave: fatores pronósticos, inseminação intrauterina.

La inseminación artificial es una técnica de reproducción asistida que consiste en el depósito de espermatozoides (con previa preparación) en el

conduto genital femenino sin contacto sexual, con la finalidad de lograr el embarazo.^{1,2}

La inseminación intrauterina (IIU) ha mejorado su tasa de éxito gracias a los avances tecnológicos y al mejor conocimiento de la fisiología reproductiva. Cuando se habla de inseminación artificial se debe hacer referencia a las técnicas de capacitación del semen,^{3,4} las cuales permiten obtener mayor número de espermatozoides móviles y de morfología normal para depositarse en el interior de la cavidad uterina, así como a la utilización de tratamientos hormonales que ayuden al desarrollo folicular múltiple, con la finalidad de obtener mayor número de ovocitos para ser fecundados.

La incorporación de la ecografía vaginal hace posible el estricto control del desarrollo folicular y la correcta sincronización entre la ovulación y el momento de la inseminación.^{2,5}

* Este trabajo obtuvo el primer lugar del Premio Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Médico adscrito al Departamento de Reproducción Asistida.

*** Médico residente del segundo año de biología de la reproducción humana.

**** Jefe del Departamento de Reproducción Asistida.

¹ Subdirector de Biología de la Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo, Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF.

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

La inseminación intrauterina se recomienda cuando existen alteraciones como: incapacidad para depositar el semen en la vagina, oligoastenoteratozoospermia no aguda, anatomía no apta del cuello uterino, endometriosis, disfunción ovulatoria, infertilidad inmunológica y de origen desconocido.^{4,6-9}

La tasa de éxito en la inseminación intrauterina varía de centro a centro y depende de diferentes factores. Éstos reportan tasas de embarazo muy bajas (5%) y muy altas (70%); sin embargo, del 10 al 20% de los embarazos clínicos (por ciclos) demuestran límites aceptables para todas las causas.^{4,10}

Está demostrado que la inseminación intrauterina es superior al coito programado en los ciclos naturales o en los ciclos estimulados.¹¹ Los resultados obtenidos de cinco estudios al azar indican que en los ciclos naturales, la inseminación intrauterina aumenta significativamente las probabilidades de concepción comparada con el coito programado; razón de probabilidad de 2.5 (IC 95% 1.6 a 3.9).¹²⁻¹⁶ Se encontraron resultados similares en seis estudios con razón de probabilidades de 2.2 (IC 95% 1.4 a 3.6) en ciclos de inseminación intrauterina, combinada con hiperestimulación ovárica controlada (HOC) *versus* coito programado.^{15,17-21} Cuando se indican gonadotropinas para la HOC (asociada con la inseminación intrauterina) se incrementan las probabilidades de embarazo de manera significativa, con razón de probabilidades de 2.0 (IC 95% 1.1-3.8).¹¹

El momento de la ovulación es un factor decisivo para determinar el éxito de la inseminación intrauterina; por lo cual se han establecido estrategias, como el monitoreo urinario del pico de LH o la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación; sin embargo, ninguna de estas técnicas ha demostrado ser superior,^{5,22,23} pero la segunda permite mejor control y tratamiento del ciclo.

Existen parámetros que pronostican el éxito en la inseminación intrauterina. Éstos se relacionan con la mujer, el varón o la pareja en conjunto. El factor principal que se vincula con la mujer es la edad, ya que es indicador indirecto de la calidad del ovocito y diferentes estudios confirman su importancia en el éxito de la inseminación intrauterina.^{7,24-28} Otros factores importantes relacionados con el éxito es el número de folículos preovulatorios y el grosor

endometrial (al momento de la ovulación), entre otros.^{7,9,25,27}

En relación con las causas de la infertilidad femenina como factores pronósticos, es difícil aislar cada una y medir su influencia en el éxito de la inseminación intrauterina. Un estudio retrospectivo de 1,728 ciclos de inseminación intrauterina²⁶ reportó que la ausencia de alteraciones pélvicas (principalmente las relacionadas con antecedentes de cirugía previa) se relaciona de manera directa con el éxito de la inseminación. Otro reporte de 2,473 ciclos identificó a la anovulación y a la infertilidad de causa no determinada como factores favorables en la inseminación intrauterina.²⁷ Varios análisis retrospectivos revelan el efecto negativo de la endometriosis y el factor tubario alterado con el éxito de la inseminación intrauterina.²⁸

Al igual que en la mujer, es difícil aislar y determinar el efecto de los parámetros masculinos en la tasa de embarazo con la inseminación intrauterina. La falta de unificación de los parámetros normales de la espermatobioscopia es otra de las causas que dificultan la evaluación de sus ventajas en el éxito de la inseminación intrauterina. En la actualidad se considera que la concentración de espermatozoides móviles poscapacitación es el principal pronóstico de éxito.²⁷ Los criterios de la Organización Mundial de la Salud²⁹ son los mejores (hasta ahora) para la normalización de la mayor parte de los parámetros seminales.

La infertilidad ocasionada por afectación grave del factor masculino requiere técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, más que de la inseminación intrauterina. Ésta ha demostrado una función importante en el tratamiento clínico de la subfertilidad masculina.^{27,30} La concentración y movilidad espermática poscapacitación son factores pronósticos muy importantes; sin embargo, se han propuesto otras variables.

Por lo que respecta a los factores relacionados con la pareja, la duración de la infertilidad es de los más significativos. En un análisis de 260 ciclos de inseminación intrauterina se demostró que la tasa de embarazo (por ciclo) fue del 10% cuando la duración de la infertilidad era superior a 72 meses, pero si ésta era inferior, la tasa aumentaba al 20%.⁹ Sin embargo, existen estudios que no demuestran esta relación.³¹

Varias publicaciones han intentado identificar el valor pronóstico de los diferentes parámetros repro-

ductivos en las parejas infértiles. La finalidad de este estudio fue evaluar los factores pronósticos de éxito para el embarazo con la inseminación intrauterina, así como calcular la tasa acumulada de embarazo por ciclo mediante la técnica de reproducción asistida (TRA); además de la planeación eficaz de los tratamientos para pronosticar la probabilidad de éxito de manera general e individual en las parejas infértiles sometidas a este tratamiento. Creemos que el valor que tiene la inseminación intrauterina (como tratamiento útil en parejas infértiles) radica más que en el depósito de buena concentración espermática en el conducto uterino, en que confluyan o se den en la pareja una serie de factores que potencien las probabilidades de éxito o que pronostiquen la posibilidad con la que una pareja conseguirá el embarazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y longitudinal. La población la conformaron 391 parejas a las que se les realizaron 668 ciclos totales de inseminación intrauterina homóloga entre el 1 de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2005. Se incluyeron parejas con infertilidad primaria o secundaria, con edades entre 24 y 41 años, con factor endocrino-ovárico, tuboperitoneal (definido como la coexistencia de al menos una trompa uterina permeable, sin adherencias pélvicas), factor masculino alterado, endometriosis I-IV, factor uterino, factores mixtos e infertilidad de causa no determinada.

A todas las pacientes se les realizó el siguiente protocolo de estudio mínimo de la pareja infértil: espermatobioscopia directa, determinación sérica de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E_2), prolactina (PRL) y pruebas de función tiroidea (entre los días 3 al 5 del ciclo), histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica, cultivos de exudado cervico-vaginal; espermocultivo y cultivo de raspado uretral (para los varones) que incluyó cultivo para *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (en ambos).

Los pacientes con factor masculino alterado (según los parámetros de la OMS)²⁹ se enviaron al servicio de andrología para su evaluación, tratamiento y asignación a inseminación intrauterina común (en un solo día

y con una muestra) o a inseminación intrauterina en doble día y con doble eyaculado para mejorar los parámetros seminales (según las normas del servicio).

Definición de las variables

Se analizaron las siguientes variables: edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad, densidad espermática poscapacitación, movilidad espermática poscapacitación, número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH utilizada en la estimulación ovárica, día del ciclo en que se realizó la inseminación intrauterina y número del ciclo en el que se efectuó.

En la población de estudio se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- *Infertilidad primaria o secundaria*: se designó así a la pareja que al momento de ingreso al estudio no había logrado el embarazo o lo contrario, respectivamente.

- *Causa de la infertilidad*: se definió con base en si la pareja demostró uno o más factores alterados. Definimos causa mixta cuando hubo más de un factor alterado en la pareja. La endometriosis se dividió en endometriosis I-II o III-IV de acuerdo con la clasificación de la American Society for Reproductive Medicine.³²

- *Densidad espermática poscapacitación*: fue la concentración espermática después de la preparación del semen.

- *Movilidad espermática poscapacitación*: se consideró así a la suma del porcentaje de la movilidad lineal progresiva rápida o tipo A, más la movilidad lineal no progresiva o tipo B (según los parámetros de la OMS).²⁹

- *Número de folículos totales y maduros*: fue el número de folículos logrados al final de la estimulación ovárica (se consideraron maduros cuando el tamaño folicular fue ≥ 16 mm).

- *Grosor endometrial*: es la longitud anteroposterior del endometrio medida a 1 cm del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital (expresada en mm).

- *Dosis total de FSH*: cantidad total de hormona utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica.

- *Día de inseminación*: día del ciclo menstrual en el que se realizó la inseminación intrauterina.

- **Número de ciclo:** número de inseminaciones realizadas a la paciente.

Protocolo de estimulación ovárica y seguimiento folicular

La estimulación ovárica se inició en la mayoría de las pacientes con gonadotropina menopáusica humana (hMG), (Pergonal de Serono, Merapur HP de Ferring y Merional de IBSA) a dosis inicial de 75 a 150 UI/día a partir del tercer día del ciclo. El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido General Electric, Logiq 5 Expert, (General Electric, Estados Unidos) y un transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. Se realizó ultrasonido endovaginal basal (entre los días 1 al 3 del ciclo) y en caso de no encontrar afectación uterina, ovárica o de trompas uterinas (miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, quistes ováricos mayores de 12 mm, endometriomas o hidrosalpinge de cualquier diámetro que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica) se reinició el seguimiento folicular el día 8 del ciclo y se realizó cada 24 ó 48 horas (dependiendo del tamaño folicular se aumentó o disminuyó la dosis de hMG a 75 UI/día), hasta encontrar en casos óptimos tres folículos $\geq$ 16 mm y no más de cinco. En ese momento se decidió inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) a dosis de 10,000 UI como dosis única. La inseminación intrauterina se realizó 36 horas después de administrar la hCG y en los casos con indicaciones de inseminación en doble día se realizaron a las 24 y 48 horas posteriores a la aplicación de esta hormona.

La FSH recombinante (FSHr) se administró en un porcentaje pequeño de los ciclos a dosis similares de la hMG (Gonal F de Serono) o la combinación de hMG más FSHr o citrato de clomifeno (100 mg/día) a partir del día tres al siete del ciclo (Omifin de Effik) más hMG o Letrozole (Femara de Novartis) a dosis de 2.5 mg/día (del tercer al séptimo día del ciclo) más hMG.

Capacitación espermática

La muestra de semen se recolectó por masturbación (con abstinencia sexual de dos a cinco días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó en baño María

a 37°C durante veinte minutos. Posteriormente se realizó la espermatozoidoscopia precapacitación.

La preparación del semen o capacitación espermática se realizó con la técnica de dos gradientes de concentración "Isolate upper-lower" (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90%, respectivamente.

La muestra seminal se mezcló volumen a volumen con fluido tubárico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10% (HTF más SSS 10%); después, se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió la pastilla o parte sólida del centrifugado con 2 mL de HTF más SSS 10%.

Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos de 15 mL (Falcon, Becton Dickinson, NJ), depositando en la parte cónica: 1) 1 mL del gradiente menor o *lower* (40%) y 1 mL del mayor o *upper* (90%) con cuidado de no mezclar los gradientes; y 2) se colocó encima de los dos gradientes la muestra resuspendida previamente en 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto al 10% y se centrifugó durante doce minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante, se resuspendió la pastilla en 1 mL de HTF más SSS 10% y se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm; se eliminó de nuevo el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó la espermatozoidoscopia poscapacitación para obtener la muestra (lista para la inseminación).

Técnica de inseminación

Con la paciente en posición de litotomía, se colocó el espéculo vaginal y se efectuó la limpieza del cuello uterino y la vagina con gasas secas estériles. Se conectó la jeringa de insulina de 1.0 mL (Becton Dickinson) al catéter con guía para la inseminación (laboratorios C.C.D.). Se introdujo lentamente hasta cerca de 1 cm del conducto uterino, se depositó la muestra durante 30 segundos y se extrajo el catéter lentamente. Se retiró el espéculo y se dejó en reposo a la paciente (30 min).

Soporte de fase lútea

A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada (Utrogestan, Asofarma) a dosis de 200 mg/12 h desde el día siguiente a la inseminación y hasta que hubiera san-

grado menstrual en caso de no embarazarse o en caso de persistir la amenorrea y determinarse el embarazo, hasta la semana 10 de gestación.

Análisis estadístico

Se dividió la población en dos grupos: embarazadas y no embarazadas. Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico Statview 5.0 y el SPSS 11.0.

Estadística descriptiva

Las variables continuas (edad, tiempo de infertilidad en años, densidad espermática poscapacitación, movilidad espermática poscapacitación [A+B], folículos totales, folículos maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH, día de inseminación y número de ciclos) se describieron con tendencia central de media, medidas de dispersión (DE) y rangos (mínimo y máximo).

Las variables categóricas (causa de la infertilidad, tipo de infertilidad y tratamiento) se describieron con frecuencias y porcentajes.

La variable de embarazo se utilizó como constante de agrupamiento para describir las mediciones de tendencia central, dispersión y frecuencias, divididas en los grupos de embarazadas y no embarazadas.

También se muestra la tasa de embarazo para las variables donde se encontraron diferencias estadísticas (análisis estadístico inferencial).

Estadística inferencial

En todos los casos se tomó como variable dependiente al embarazo, con valor 1 para positivo (embarazo) y 2 para negativo (no embarazo). Se consideró significativa la $p < 0.05$.

Las variables continuas se evaluaron mediante regresión logística univariada para determinar la significación estadística y se reportó el intervalo de confianza asintótico del coeficiente al 95%.

La variable del tipo de infertilidad se estimó en razón de probabilidades y su significación e intervalo de confianza con el método de Mantel-Haenszel.

Las variables de causa de la infertilidad y tratamiento se analizaron con la ji al cuadrado independiente.

Se calcularon los intervalos relevantes para determinar los puntos de corte óptimos en las variables: tiempo de infertilidad (en años), movilidad A+B

(movilidad espermática poscapacitación), ciclo en el que se realizó la inseminación intrauterina y en las que se identificaran significaciones estadísticas para los embarazos, por medio de regresión logística.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero del 2003 a diciembre del 2005) se analizaron 668 ciclos de inseminación intrauterina realizados en 391 parejas infértiles. La tasa de embarazo por ciclo y por paciente fue del 13.0 y 21.7%, respectivamente.

La edad promedio de las pacientes fue de 33.5 ± 3.4 años; el tipo de infertilidad más frecuente fue la primaria (69.3%) y el tiempo promedio de infertilidad de 6.5 ± 3.3 años. La causa predominante de infertilidad fue la mixta (72.1%) y el esquema de estimulación ovárica más utilizado la hMG en 90.1% de las parejas (cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Descripción de las variables continuas en la población general

<i>Variables</i>	<i>Media $\pm$ DE (rangos)</i>
Edad (años)	33.5 ± 3.4 (23-42)
Tiempo de infertilidad (años)	6.5 ± 3.3 (1- 22)
Densidad espermática (millones/mL)	74.1 ± 33.1 (1-240)
Movilidad espermática (%)	74.2 ± 15.1 (3-98)
Número de folículos maduros	3.7 ± 2.2 (0-15)
Número de folículos	10.4 ± 5.1 (1-42)
Grosor endometrial	10.7 ± 2.3 (5-21)
Dosis total de FSH	1204 ± 298.5 (225-2475)
Día de inseminación	13.0 ± 1.2 (10-17)
Número de ciclo	1.79 ± 1.1 (1-6)

Entre los grupos de estudio y control no se encontraron diferencias significativas en la edad promedio de las pacientes embarazadas (33.3 años ± 3.7 años) y las no embarazadas (33.6 ± 3.4 años, $p=0.43$) (cuadro 3). Al momento de clasificar a las pacientes por grupos de edad se obtuvo la tasa de embarazo más alta en las menores de 30 años, la cual disminuyó a partir de esta edad de manera progresiva y se volvió a mostrar un pico en la tasa del grupo de 39 a 41 años (en el que se lograron todos los embarazos en las pacientes de 39 años) (cuadro 4). No hubo embarazos en las pacientes mayores de 39 años. No se encontraron diferencias significativas en el tipo de infertilidad entre los grupos (p

Cuadro 2. Descripción de las variables categóricas en la población general

Variables	Nivel	Frecuencia (n)	Porcentaje
Tipo de infertilidad	Primaria	271	69.3
	Secundaria	120	30.7
Causa de infertilidad	Factor masculino	12	3.1
	Factor endocrino	16	4.2
	Infertilidad de causa no determinada	11	2.8
	Pruebas de función tiroidea	13	3.3
	Endometriosis (I-II)	29	7.4
Tratamiento	Endometriosis (III-IV)	10	2.5
	Factor uterino	18	4.6
	Mixto	282	72.1
	hMG	602	90.1
	FRS	56	8.4
	FSHr + hMG	7	1.0
	Citrato de clomifeno + hMG	2	0.30
	Letrozole + hMG	1	0.2

Cuadro 3. Tasa de embarazo en parejas sometidas a inseminación intrauterina de acuerdo con los diferentes factores pronósticos

Variables	Embarazadas **	No embarazadas**	p
Edad	33.3 ± 3.7	33.6 ± 3.4	0.431
Tiempo de infertilidad	5.7 ± 2.5	6.8 ± 3.4	0.005 *
Densidad espermática	76.8 ± 31.3	73.7 ± 33.3	0.425
Movilidad espermática	77.9 ± 11.5	73.7 ± 15.5	0.015 *
Folículos maduros	3.6 ± 2.2	3.7 ± 2.2	0.938
Núm. de folículos	10.5 ± 4.8	10.4 ± 5.2	0.854
Grosor endometrial	10.5 ± 2.2	10.8 ± 2.3	0.356
Dosis total de FSH	1170.91 ± 256.9	1208.95 ± 304.1	0.270
Día de inseminación	12.9 ± 1.2	13.0 ± 1.2	0.223
Núm. de ciclo	1.7 ± 0.9	1.9 ± 1.1	0.035 *

* Variable con significación estadística ($p < 0.05$).

** Valores expresados en medias ± DE.

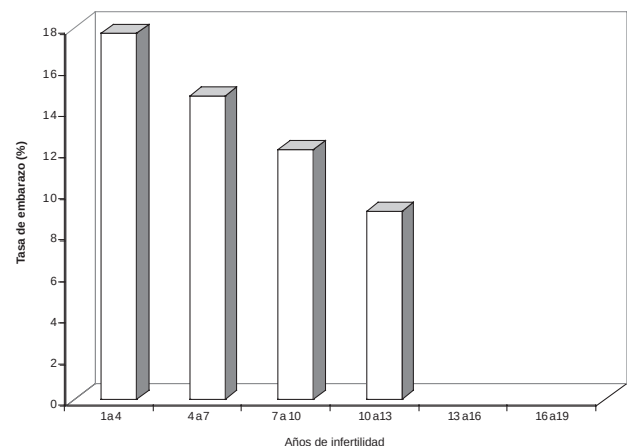
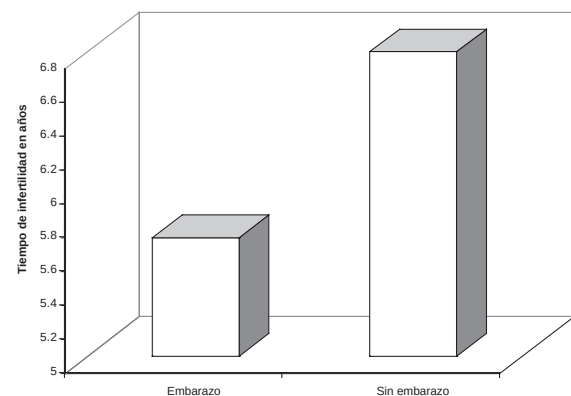
= 0.13). Por ser variable dicotómica, se calculó la curva *receiver operating characteristic* y se obtuvo una razón de probabilidades de 0.694 (IC 95% 0.434-1.108).

En el tiempo de infertilidad (figura 1) hubo significaciones estadísticas ($p=0.003$) entre los grupos de pacientes que resultaron embarazadas (5.7 ± 2.5 años) y no embarazadas (6.8 ± 3.4 años) (cuadro 3). Al determinar el tiempo de infertilidad, se encontró que la tasa de embarazo en parejas con menos de cuatro años de infertilidad fue del 17.6%, la cual disminuyó de manera progresiva (hasta ser nula) cuando el tiempo de infertilidad fue mayor o igual a 13 años. La

Cuadro 4. Tasa de embarazo según el límite de edad en las pacientes con inseminación intrauterina

Límites	Embarazadas (n)	No embarazadas (n)	Embarazadas (%)	Tasa de embarazo (%)
23-24	3	11	3.5	21.4
25-26	2	11	2.3	15.8
27-28	4	27	4.6	12.9
29-30	11	42	12.6	20.7
31-32	12	104	13.8	10.3
33-34	19	131	21.8	12.7
35-36	19	146	21.8	11.5
37-38	11	84	12.6	11.6
39-40	6	21	6.9	22.2
41-42	0	4	0	0.0
Total	87	581	100	

tasa acumulada de embarazo fue del 90.8% cuando las parejas tuvieron menos de 10 años de infertilidad (cuadro 5). Al evaluar el comportamiento de regresión logística (cálculo de la curva *receiver operating characteristic*) el punto de corte determinado fue de 4.5 años, con sensibilidad del 47.1% y especificidad del 60.8%.

**Figura 1.** Tasa de embarazo según el tiempo de infertilidad.

Cuadro 5. Tasa de embarazo según el rango de tiempo de infertilidad en pacientes sometidas a inseminación intrauterina

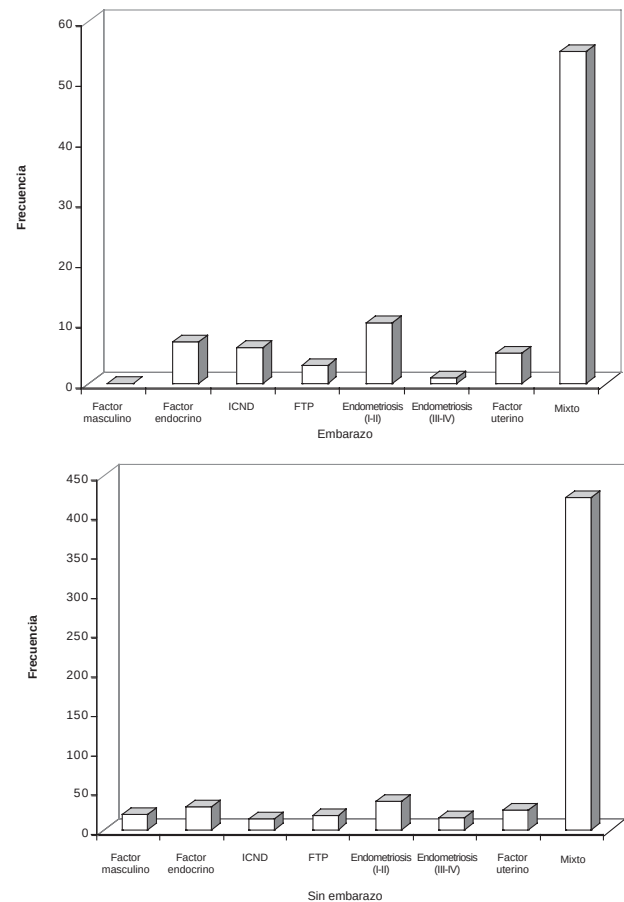
Rango	Embarazadas (n)	No embarazadas (n)	Embarazadas (%)	Tasa de embarazo (%)	Tasa acumulada de embarazo (%)
1-3	18	84	20.7	17.7	20.7
4-6	41	238	47.1	14.7	67.8
7-9	20	145	22.9	12.1	90.8
10-12	8	80	9.2	9.1	100
13-15	0	20	0	0.0	100
16-18	0	10	0	0.0	100
19-21	0	3	0	0.0	100
22-24	0	1	0	0.0	100
Total	87	581	100		

La causa más frecuente de infertilidad fue la mixta en 63.2% de las pacientes embarazadas y en 72.8% de las no embarazadas. La relación con mayor predominio (dentro de la causa mixta) fue el factor masculino y la endometriosis I-II. La segunda causa (única) con mayor frecuencia fue la endometriosis I-II en 11.5% de las pacientes embarazadas y en 6.2% de las no embarazadas. La distribución de las causas de infertilidad fue homogénea entre los grupos y no mostró diferencias significativas ($p=0.06$) en estas variables (figura 2). Ninguna de las parejas con causa única de infertilidad al factor masculino (4.4%) lograron embarazos (característica única de las pacientes no embarazadas). Debido a este resultado se investigó (dentro del factor mixto) el porcentaje de parejas con factor masculino y se demostró que 29.4% del total de las parejas lo padecían; el grupo de mujeres embarazadas tuvieron factor masculino alterado en 26.4% (como causa mixta) *versus* 33.6% de las no embarazadas ($p=0.22$).

Al analizar el grupo de pacientes embarazadas se encontró que la mejor tasa de embarazo se obtuvo en las parejas con infertilidad de causa no determinada (30.0%), endometriosis I-II (21.7%) y factor endocrino ovárico (19.4%) (cuadro 6).

La densidad espermática poscapacitación en el grupo de pacientes embarazadas fue de 76.8 ± 31.3 millones/mL y en las no embarazadas de 73.7 ± 33.3 millones/mL ($p=0.42$).

El análisis de la movilidad espermática poscapacitación (índice de movilidad), mediante regresión logística, fue superior significativamente ($p=0.01$) en el grupo que logró embarazos ($77.9 \pm 11.5\%$) *versus* no embarazos ($73.7 \pm 15.5\%$). Después de calcular la curva se estableció el punto de corte del 77.8%, con

**Figura 2.** Causas de la infertilidad. ICND: infertilidad de causa no determinada. FTP: factor tubo peritoneal.**Cuadro 6.** Tasa de embarazo según la causa de la infertilidad en pacientes sometidas a IIU

Factores	Embarazadas (n)	No embarazadas (n)	Tasa de embarazo (%)
Infertilidad de causa no determinada	6	14	30.0
Endometriosis (I-II)	10	36	21.7
Endometriosis (III-IV)	1	16	5.9
Factor endocrino ovárico	7	29	19.4
Factor masculino	0	20	0.0
Factor uterino	5	25	16.7
FTP	3	18	14.3
Mixto	55	423	23.0
Total	87	581	13.0

sensibilidad del 61% y especificidad del 53%. Al estratificar la movilidad, la tasa de embarazo más alta (18.7%) se logró con índice igual o mayor del 88.5%, disminución del 9.5% e índice menor o igual del

Cuadro 7. Tasa de embarazos según rango de movilidad en pacientes sometidas a inseminación intrauterina

De (>)	A (≤)	Embarazadas (n)	No embarazadas (n)	Embarazo (%)	Tasa de embarazo por rango de movilidad (%)	Tasa de embarazo acumulada (%)
88.5	98	17	74	19.5	18.7	19.5
79	88.5	25	159	28.7	13.6	48.3
69.5	79	28	182	32.2	13.3	80.5
60	69.5	12	78	13.8	13.3	94.3
50.5	60	2	43	2.3	4.4	96.6
41	50.5	2	19	2.3	9.5	98.9
31.5	41	0	8	0.0	0.0	98.9
22	31.5	1	7	1.2	12.5	100.0
12.5	22	0	7	0.0	0.0	100.0
3	12.5	0	4	0.0	0.0	100.0
Total		87	581	100		

50.5% y logro de tasa acumulada del 98.9% (cuadro 7). Las parejas que no lograron el embarazo tuvieron resultados de densidad < 10 millones/mL y movilidad menor o igual a 22%.

No existieron diferencias significativas ($p>0.05$) en el promedio de folículos maduros (al final de la estimulación ovárica), número total de folículos y grosor endometrial (cuadro 3).

El esquema de estimulación ovárica más utilizado en ambos grupos fue la hMG seguido de la FSH recombinante en 93.1 vs 89.7 y 2.3 vs 9.3% de las embarazadas y no embarazadas, respectivamente. Al analizar el efecto de los diferentes esquemas de estimulación ovárica se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.0006$). La tasa de embarazo más alta se logró con el esquema de FSH recombinante + hMG (28.6%) seguido de la hMG sola (13.5%) y de FSH recombinante sola (3.6%).

Por la baja tasa de embarazo lograda en el grupo de pacientes que usaron FSH recombinante sola (como esquema de estimulación ovárica), se analizó la significación entre usuarias de FSH recombinante sola y los otros esquemas. Los resultados tuvieron diferencias significativas ($p=0.02$), a favor de las que no usaron FSHr.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (en ambos grupos) entre dosis totales de FSH utilizada y el día del ciclo menstrual en que se realizaron las inseminaciones (cuadro 3).

Las parejas que tuvieron éxito en la inseminación intrauterina realizaron, en promedio, números significativamente menores ($p=0.035$) de ciclos, en

comparación con las que no lo tuvieron (1.7 ± 0.9 vs 1.9 ± 1.1 ciclos) (cuadro 3).

El punto de corte óptimo que reportó la curva fue de 1.5 ciclos, con sensibilidad del 42.5% y especificidad del 47.0%. Al calcular la tasa acumulada de embarazo por ciclo (únicamente en las parejas que realizaron más de un ciclo de inseminación intrauterina) se observó que ésta aumenta del 15.8% en el primer ciclo, 28.6% al realizar dos ciclos y sube hasta 38.1% después del tercero y hasta el sexto ciclo. La tasa de embarazo por ciclo (en cada ciclo que realizó la paciente después del primero) va en decremento; las pacientes que sólo realizaron un segundo (12.9%) y tercer ciclo, lo lograron hasta llegar al 0% a partir del cuarto ciclo efectuado (cuadro 8).

Cuadro 8. Tasa acumulada de embarazo por número de ciclos realizados de inseminación intrauterina

Ciclo	Pacientes al inicio del ciclo (n)	Embarazadas (n)	No embarazadas (n)	Tasa de embarazo por ciclo (%)	Tasa de embarazo acumulada (%)
1	311	49	262	15.8	15.8
2	132	17	115	12.9	28.6
3	53	5	48	9.4	38.1
4	19	0	19	0.0	38.1
5	3	1	2	n.a.*	38.1
6	1	0	1	0.0	38.1

* n. a.: no analizable

En el cálculo de la tasa acumulada (cuadro 8) no se analizaron tres pacientes que realizaron cinco ciclos (sólo una resultó embarazada), lo cual elevaría marcadamente la tasa acumulada de embarazo con 71.4% y se prestaría a falsas interpretaciones.

DISCUSIÓN

Los factores pronósticos de éxito en inseminación intrauterina varían según los autores,^{9,33,34} al tener como resultado que la predicción de la tasa de embarazo y la planeación del tratamiento en una pareja infértil no se puedan dar con bases más objetivas que las que desearíamos. Esto es el reflejo de tratar pacientes con variabilidad biológica marcada en su reacción al tratamiento. En este estudio pretendimos identificar los factores pronósticos de éxito en la inseminación intrauterina así como calcular la tasa acumulada de embarazo por ciclo.

Está demostrado que la edad de la mujer se relaciona de manera directa con la fecundidad, la cual disminuye con el paso de los años.^{24,34} Esta disminución se produce, entre otras, por reducción en la receptividad uterina^{35,36} y por disminución en la calidad del ovocito.^{37,38} En este estudio, la tasa de éxito es nula en las pacientes mayores de 39 años; congruente con los hallazgos de Tomlinson y col.,⁹ quienes reportan que el éxito se reduce significativamente cuando la mujer es mayor de 40 años. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad promedio del grupo que logró embarazos *versus* el grupo que no los logró ($p=0.43$). Estos resultados coinciden con diversos autores que reportan a la edad como factor pronóstico no significativo ($p=0.18$)³⁹ en la inseminación intrauterina; otros señalan que la edad menor de 43 años no afecta significativamente la tasa de embarazo en la inseminación intrauterina;³³ sin embargo, algunos autores describen a la edad como factor pronóstico importante^{7,34} y muestran diferencias significativas con tasa de embarazo del 13.4% en pacientes menores de 25 años *vs* 10.3% en mayores de 40.²⁷ Nuestra investigación demostró que en el grupo de pacientes embarazadas la tasa disminuye a partir de los 31 años del 20.7 hasta 11.5% a los 38 años, lo cual coincide con otros estudios.^{7,40}

El análisis de regresión logística demostró que los tres factores pronósticos de éxito en la inseminación intrauterina (con significación estadística) fueron la duración de la infertilidad ($p=0.0046$), el número de espermatozoides móviles poscapacitación (0.0146) y el número del ciclo (0.0354) en el que se realizaron.

Es motivo de controversia la influencia que tiene la duración de la infertilidad en la tasa de embarazo. Ibérico y col.³⁹ mencionan que el éxito de la inseminación disminuye cuando la infertilidad persiste por más de tres años, la cual se duplica, según los reportes de otros estudios,⁹ que demuestran que la tasa de embarazo disminuye significativamente si el tiempo de infertilidad es superior a seis años. En nuestro estudio hubo diferencias significativas ($p=0.003$) entre los grupos, al encontrar duración de la infertilidad de 5.8 ± 2.6 años en parejas que lograron embarazos y de 6.8 ± 3.4 años en las que no los lograron; aunque no fue tan marcada como en los trabajos mencionados, sí logró significación. No existe valor definido en la duración de la infertilidad como factor pronóstico para el éxito de la inseminación intrauterina; sin embargo, algunos autores no la recomiendan en parejas con antecedentes de infertilidad superior a seis años.³⁴ En nuestro estudio, la tasa de embarazo más alta se obtuvo con duración de la infertilidad menor a cuatro años (17.7%), lo cual coincide con el punto de corte óptimo de 4.5 años (calculado por la curva *receiver operating characteristic*), con lo cual es posible establecer un parámetro predictivo, bien definido, donde por encima y por debajo de este punto, las probabilidades de embarazos disminuyen o aumentan. Hay que tomar en cuenta que ninguna de las pacientes logró embarazarse con duración de la infertilidad mayor a 13 años.

La infertilidad por afectación grave del factor masculino implica la técnica de reproducción asistida de alta complejidad más que de inseminación intrauterina; sin embargo, esta última demuestra tener función importante en el tratamiento clínico de la subfertilidad masculina.^{27,30} La concentración y movilidad espermática poscapacitación son factores predictivos muy importantes,^{7,9,33,39} aunque se han propuesto otras variables como la morfología.⁴¹ Este estudio evaluó el valor de la densidad y la movilidad espermática poscapacitación como los principales parámetros seminales pronósticos de éxito y no encontramos diferencias significativas en la densidad espermática entre ambos grupos ($p=0.42$). En relación con esto, Tomlinson y col.⁹ reportan tasa del 0% con densidad menor de 10 millones/mL poscapacitación y del 20% con densidad mayor de 10 millones/mL poscapacitación.

En nuestro estudio, 98.8% de los embarazos se lograron con cifras de espermatozoides móviles poscapacitación mayores a 10 millones/mL. Fueron muy escasos los logrados con densidades menores a ésta (ocho embarazos). Esto coincide con la investigación de Ombelet y col.,⁴² quienes reportan que la tasa de embarazo por inseminación intrauterina se incrementa si la muestra tiene densidad de espermatozoides móviles poscapacitación superiores a 10 millones/mL. Se ha reportado, también, tasa de embarazo del 2.1% en parejas con movilidad <1 millón/mL y del 6.1% con ≥ 1 millón/mL.⁷ Varios investigadores europeos reportaron que el número total de espermatozoides móviles fue la única variable que afectó de manera significativa la tasa de embarazo lograda por inseminación intrauterina; éstos demuestran tasa del 4.6% con motilidad espermática <2 millones/mL y 9.2% con movilidad espermática ≥ 2 millones/mL.⁴³ Otros investigadores han reportado tasa de embarazo del 5.3% con motilidad <5 millones/mL y 12.8% con movilidad espermática poscapacitación ≥ 5 millones/mL.²⁷

Coincidimos con los resultados mencionados al encontrar que el índice de espermatozoides móviles poscapacitación fue mayor (significativamente $p=0.001$) en el grupo que lograron embarazos (77.9 ± 11.5 %) vs el grupo que no los logró (73.7 ± 15.5 %) y sugerimos mediante el punto de corte óptimo que el porcentaje del 77.8% merece tomarse en consideración como referencia para establecer pronósticos en lo que a esta variable se refiere; sin embargo, es difícil sugerir rangos universales para estos parámetros, porque los criterios de inclusión, métodos de evaluación y tasa de embarazo cambian de manera considerable en los estudios mencionados.

Aunque no se evaluó la morfología espermática, si ésta se determina (según los criterios estrictos de Kruger), se convierte en uno de los mejores pronósticos de fertilización *in vitro*,^{44,45} aunque su poder predictivo en la inseminación intrauterina no es una designación aceptada. Varios estudios muestran que la morfología espermática adecuada (según los criterios de Kruger, >4%) incrementa la tasa de embarazo en la inseminación intrauterina.^{28,42,46} Por el contrario, otros estudios no encuentran relación entre la morfología espermática y la tasa de embarazo.^{8,47}

La tasa de embarazo con inseminación intrauterina se ha reportado de manera más o menos constante durante los primeros seis ciclos de tratamiento, pero varios autores reportan disminución de éstas a partir del tercer ciclo realizado.^{33,39} Noujua y col.³⁴ señalan que las tasas de embarazo más altas ocurren en el primer ciclo de tratamiento (18%), disminuyen 11.4% en el segundo y terminan con 4.5% a partir del quinto ciclo de inseminación intrauterina. Campana y col.⁷ demostraron tasa de embarazo del 8.4% en el primer ciclo y del 3.8% en el cuarto. Nosotros encontramos que el grupo que logró embarazos, lo hizo en menor número de ciclos (1.7 ± 0.9) que el grupo que no los logró (1.9 ± 1.1) ($p=0.04$), lo cual coincide con las investigaciones de varios autores. El punto de corte óptimo (1.5 ciclos) confirma que después de dos ciclos la tasa de embarazo disminuye; los resultados de Iberico y col.³⁹ demuestran que la mayor parte de los embarazos ocurrieron en los primeros dos ciclos (OR 0.85, IC 95%, 0.78-1.9) sin encontrar significación estadística en relación con la tasa reportada después del tercer ciclo ($p=0.7$).

En las pacientes que realizaron más de un ciclo por cada ciclo que intentaron embarazarse la tasa disminuyó del 15% (en el primer ciclo) a 9.4% en el tercero y 0% a partir del cuarto ciclo de tratamiento. Con base en esto, la mayor parte de los embarazos ocurren durante los primeros ciclos de tratamiento, por lo cual se sugiere realizar como máximo cuatro ciclos de inseminación intrauterina previos a la técnica de reproducción asistida de mayor complejidad.^{48,49}

No encontramos relación significativa según el tipo de infertilidad (primaria o secundaria) entre el grupo de pacientes que lograron embarazos y el que no los logró; sin embargo, es similar a los estudios de Iberico y col.,³⁹ quienes reportaron tasa de embarazo del 9.1% para la infertilidad primaria y 9.8% para la secundaria. Steures y col.⁵⁰ tampoco demostraron relación con el tipo de infertilidad (primaria OR 1.0, secundaria OR 0.98, IC 95% 0.86-1.12).

Es difícil determinar y aislar el efecto negativo de la causa de infertilidad en la tasa de embarazo. Nuestro estudio demostró que la mayor parte de los embarazos se lograron en pacientes con causas mixtas de infertilidad (63.1%), seguidos por los logrados en pacientes con endometriosis I-II (11.5%) y con factor

endocrino ovárico (8.1%). Al momento de analizar la tasa de embarazo que se logró en cada una de las causas, se obtuvo que las mejores tasas de embarazo ocurrieron en las pacientes con infertilidad de causa no determinada (30%), seguido por la causa mixta (23%), endometriosis I-II (21.7%) y factor endocrino ovárico (19.4%), lo cual coincide con otros autores.^{27,34} En el análisis multivariado de Steures y col.⁵⁰ se menciona el factor cervical como el único favorable para lograr embarazos con mayores probabilidades (OR 1.32, IC 95% 1.08-1.61).

El número de folículos totales y maduros pueden ser factores pronósticos de éxito en la inseminación intrauterina. Son pocos los estudios que relacionan el número total de folículos (al final de la estimulación ovárica) con el éxito de la inseminación. En nuestro estudio no encontramos relación entre el número total de folículos y el éxito de la inseminación en términos de embarazo ($p=0.9$).

En relación con los folículos maduros (folículos preovulatorios), Noujua y col.³⁴ reportaron que tres o más folículos preovulatorios aumentan marcadamente la tasa de embarazo (16.3%), a diferencia de lo que sucede cuando se tiene uno solo (5.7%); estos autores concluyen que el número de folículos maduros son buenos pronósticos de éxito en la inseminación intrauterina. De igual manera, Dickey y col.³³ utilizaron citrato de clomifeno como esquema de ovulación y obtuvieron que la tasa acumulada de embarazo (después de cuatro ciclos) fuera del 73% si la paciente ovuló tres o más folículos maduros ($\geq 15\text{mm}$), del 44% si ovuló dos folículos maduros, y del 36% si ovuló uno. El desarrollo multifolicular resulta en incremento del número de ovocitos fertilizados y mejora la calidad endometrial; por lo tanto, mejora la tasa de implantación y fertilización. En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa en relación con el número de folículos maduros ($\geq 16\text{ mm}$) entre pacientes embarazadas *vs* no embarazadas (3.6 ± 2.2 *versus* 3.7 ± 2.2 , $p=0.9$). La estrecha relación entre el número de folículos maduros y el éxito de la inseminación se ha confirmado en otras investigaciones.^{9,27,48,51}

Tomlinson y col.⁹ demuestran amplia distribución del grosor endometrial vinculada con la tasa de embarazo, con la cual se logran embarazos desde 5 hasta 20 mm. La mayor tasa de embarazo se efectuó cuando

el grosor endometrial fue de 9.5 a 13 mm ($p=0.005$). Nuestros hallazgos indican que el grosor promedio no tiene influencia en el éxito de la inseminación, ya que encontramos grosores de 10.5 y 10.8 mm en embarazadas y no embarazadas, respectivamente ($p=0.4$), lo cual coincide con Khalil y col.,²⁷ quienes demuestran que la tasa de embarazo fue del 14.2% con endometrio $\leq 6\text{ mm}$, y del 13.0% con endometrio $> 6\text{ mm}$, sin tener significación estadística en sus resultados.

Los esquemas de tratamiento estudiados con mayor frecuencia en nuestro estudio fueron la hMG (90.1%) y la FSH recombinante (8.4%) con tasa de éxito del 13.5 y 3.6%, respectivamente. Estos resultados contrastan con la investigación de Tomlinson y col.,⁹ que reportan mayor tasa de embarazo con FSH recombinante (23%) *vs* hMG (17%); sin embargo, no mostraron diferencias estadísticas entre sus grupos de estudio. Daya y col.⁵² tuvieron resultados similares en la tasa de embarazo con FSH recombinante (50%) más alta que la obtenida con hMG.

Los otros esquemas de tratamiento utilizados en nuestro estudio reportaron tasa del 28.6% con FSHr + hMG. Debido al escaso número de ciclos en los que se usó este esquema (7 ciclos), el éxito del tratamiento debe tomarse con reserva.

Nuestros hallazgos, con respecto al éxito de la FSH recombinante, no estuvieron en total acuerdo con los reportes de la mayoría de los autores; por tal motivo, decidimos analizar por separado la influencia de la FSH recombinante (sólo en las pacientes embarazadas) y se obtuvieron frecuencias de embarazo del 2.3% en pacientes que usaron FSH recombinante y 97.7% en las que no la usaron (diferencia estadísticamente significativa $p=0.02$). De acuerdo con estos resultados, podemos señalar que en nuestra población de estudio la FSH recombinante causó efectos contrarios a los que se esperaban en relación con la tasa de embarazo.

La dosis total de FSH utilizada fue semejante en ambos grupos ($1170.91 \pm 256.9\text{ UI}$ en el grupo de embarazadas y de $1208.95 \pm 304.1\text{ UI}$ en el grupo sin embarazo) ($p=0.27$). Hasta el momento no existen estudios que consideren la dosis total del medicamento administrado al concluir la estimulación ovárica como factor pronóstico en inseminación intrauterina.

El momento del ciclo en que se realiza la inseminación es otro factor muy importante para el éxito de la inseminación intrauterina. Nuestros resultados demuestran que no hay diferencias significativas en el día del ciclo de inseminación en ambos grupos (12.9 ± 1.2 versus 13.1 ± 1.2 días; $p=0.24$), lo cual contrasta con Khalil y col.,²⁷ que reportan tasa de embarazo del 16.1% cuando la inseminación se realizó entre el día 13 y 16 y disminuyó al 7.8% cuando se hizo antes del día 13 del ciclo ($p < 0.001$).

Finalmente, la tasa acumulada de embarazo por ciclo es un factor importante. Aunque no lo consideramos pronóstico, se calculó y analizó por la importancia que tiene en la planeación que el médico y la paciente deben hacer del tratamiento a seguir. En este estudio encontramos que la tasa acumulada de embarazo aumenta del 15.8% en el primer ciclo, al 28.6% en las parejas que realizaron dos ciclos y hasta 38.1% a partir del tercero. Estos resultados coinciden con las investigaciones de Dickey y col.,³³ quienes al calcular la tasa acumulada, aumentó 10.4% en el primer ciclo, 19.5% en el segundo y hasta 43% después de realizar seis o más ciclos.

CONCLUSIONES

Como sucede en casi cualquier tratamiento y debido al deseo que todos tenemos de lograr éxito con el tratamiento propuesto a una pareja infértil, se debe considerar que el resultado de la inseminación intrauterina no sólo está condicionado por el depósito del semen en el útero, sino por varios factores vinculados con la pareja que se convierten en decisivos para establecer o dar el pronóstico de embarazo.

Con base en esto, se encontraron tres factores pronósticos significativos para el éxito de la inseminación intrauterina: tiempo de infertilidad, movilidad espermática poscapacitación y ciclo en el que se realiza la inseminación. Lo anterior demuestra que la pareja tendrá (de acuerdo con nuestros resultados) mejor pronóstico cuando tenga menos de cuatro años de infertilidad, movilidad espermática poscapacitación superior al 77.8% para que resulte en probabilidades satisfactorias de embarazo durante los primeros dos ciclos de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Pérez E. Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. México: McGraw Hill, 2003;pp:501-9.
2. Requena A, Martínez J, Párraga M, Isaza V, Landazábal A, Inseminación artificial. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, editores. Reproducción humana. Madrid: McGraw Hill Interamericana, 2002;pp:263-72.
3. De Jonge C. Biological basis for human capacitation. Hum Reprod Update 2005;11:205-14.
4. Allen N, Herbert C, Maxson W, Rogers BJ, et al. Intrauterine insemination: a critical review. Fertil Steril 1985;44:569-80.
5. Lewis V, Queenan J, Hoeger K, Stevens J, Guzick D. Clomiphene citrate monitoring for intrauterine insemination timing: a randomized trial. Fertil Steril 2006;85:401-6.
6. Duran H, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. Hum Reprod Update 2002;8:373-84.
7. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Grace P, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. Hum Reprod 1996;11:732-6.
8. Karabinus D, Gelety T. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. Fertil Steril 1997;67:536-41.
9. Tomlinson MJ, Amisssah JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. Human Reproduction 1996;11:1892-6.
10. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. Hum Reprod 1995;10(Suppl.1):90-102.
11. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intrauterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD000360.
12. Kerin JF, Kirby C, Peek J, Jeffrey R, et al. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. Lancet 1984;1(8376):533-5.
13. Ho PC, Poon IM, Chan SY, Wang C. Intrauterine insemination is not useful in oligoasthenospermia. Fertil Steril 1989;51:682-4.
14. Te Velde ER, Van Kooy RJ, Waterreus JJ. Intrauterine insemination of washed husband's spermatozoa: a controlled study. Fertil Steril 1989;51:182-5.
15. Martínez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 1990;53:847-53.
16. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. Fertil Steril 1991;56:102-7.
17. Martínez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. Fertil Steril 1991;55:258-65.

18. Evans J, Wells C, Gregory L, Walker S. A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination, and natural intercourse in superovulated women. *Fertil Steril* 1991;56:1183-7.
19. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991;6:953-8.
20. Nan PM, Cohlen BJ, T Velde ER, van Kooij RJ, et al. Intrauterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994;9:2022-6.
21. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, Guerriero S, et al. Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine insemination and timed vaginal intercourse. *Fertile Steril* 1995;64:1088-93.
22. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril* 1997;68:43-7.
23. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999;71:1070-4.
24. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol* 1996;88:93-98.
25. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522-34.
26. Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:245-52.
27. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, et al. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.
28. Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, et al. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001;33:135-41.
29. OMS. Manual de laboratorio para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. 4ª ed. Buenos Aires: Editora Panamericana, 2001.
30. Oehninger S, Acosta A, Morshedi M, Veeck L, et al. Corrective measures and pregnancy outcome *in vitro* fertilization in patients with severe sperm morphology abnormalities. *Fertil Steril* 1988;50:283-7.
31. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, et al. Intrauterine insemination or *in vitro* fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-18.
32. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996; *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
33. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, et al. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088-95.
34. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
35. Flamigni C, Borini A, Violini F. Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod* 1993;8:2088-92.
36. Cano F, Simon C, Remohi J, Pelicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995;64:584-9.
37. Navot D, Bergh PA, Williams MA. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991;337:1375-7.
38. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A. Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Hum Reprod* 1993;8:1512-7.
39. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;81:1308-13.
40. Mathieu C, Ecochard R, Bied V. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod* 1995;10:1090-7.
41. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
42. Ombelet W, Vandeput H, Van De Putte G, Cox A, et al. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997;12:1458-63.
43. Van Der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:359-64.
44. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46:1118-23.
45. Oehninger S, Acosta AA, Morshedi M, Veeck L, et al. Corrective measures and pregnancy outcome in *in vitro* fertilization in patients with severe sperm morphology abnormalities. *Fertil Steril* 1988;50:283-7.
46. Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, et al. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 1995;27:143-8.
47. Matorras R, Corcostegui B, Perez C, Mandioca M, et al. Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1995;63:608-11.
48. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991;55:457-67.
49. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992;57:613-9.

50. Steures P, Van der Steeg JW. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82:45-51.
51. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-72.
52. Daya S, Gumby J, Hughes EG. Randomized controlled trial of follicle stimulating hormone *versus* human menopausal gonadotrophin in *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:1392-6.

Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles*

Juan Carlos Barros Delgadillo,** Luz María Alvarado Méndez,*** Viridiana Gorbea Chávez,**** Sergio Villalobos Acosta,** Víctor Sánchez Solís,** Fernando Gaviño Gaviño¹

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: en 1978 tuvo éxito el primer nacimiento por fertilización *in vitro*. Esta técnica de reproducción asistida se convirtió en alternativa de tratamiento para las parejas con infertilidad que no habían logrado el embarazo con tratamientos convencionales. Poco a poco las condiciones de tratamiento clínico y de laboratorio mejoraron, lo que resultó en mayor número de embarazos. En 1985 se publicó el primer estudio que mostró resultados perinatales adversos en embarazos con fertilización *in vitro*. Algunos investigadores atribuyeron esos resultados al aumento en el número de embarazos múltiples de pacientes mayores de 35 años y a los antecedentes de infertilidad.

Objetivo: comparar los resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones vs espontáneos.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de casos y controles. Se compararon embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones del 1 de octubre de 1999 al 30 de noviembre del 2004 con embarazos espontáneos pareados por edad materna y número de fetos. Se reportaron complicaciones obstétricas y perinatales y se compararon entre ambos grupos.

Resultados: se analizaron 26 vs 52 embarazos simples, 10 vs 20 gemelares, 5 vs 5 triples, no hubo control para los embarazos cuádruple y quíntuple. La edad gestacional al nacimiento y el Capurro en los embarazos con feto único fueron de 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 semanas en los grupos de estudio y control, respectivamente ($p < 0.05$), el sexo femenino fue más frecuente en los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones ($p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta adherida, nacimiento pretérmino y bajo peso al nacimiento, entre otras. El peso promedio de los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones fue de 2,962.8 g (embarazos simples), 2,100 g (embarazos gemelares) y 1,532 g (embarazos gemelares y triples). Se observó incidencia alta de parto pretérmino en embarazos gemelares, sin diferencia estadística.

Conclusiones: la tasa de complicaciones perinatales de los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones no es mayor a la de los embarazos espontáneos. Los gemelares dobles tienen riesgo elevado de parto pretérmino, independientemente del procedimiento de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Palabras clave: fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, resultados perinatales.

ABSTRACT

Background: In 1978 the first successful birth by *in vitro* fertilization took place and this assisted reproduction technique became alternative of treatment in the couples with infertility that had not obtained pregnancy with conventional treatments. The conditions of clinical treatment and laboratory improved, which were in greater number of pregnancies. In 1985 the first study was published that showed adverse perinatal results in pregnancies obtained with fertilization *in vitro*. Some researchers attributed these results to the increase in the number of multiple pregnancies, pregnant patients older than 35 years, and to the antecedents of infertility.

Objective. To compare the perinatal outcomes of pregnancies obtained by *in vitro* IVFET vs spontaneous pregnancies.

Patients and methods: A retrospective, case-control study. All pregnancies obtained after IVF ET from October 1st 1999 to November 30th 2004 were compared with a control group of naturally conceived pregnancies and matched by maternal age and the number of fetus. Data concerning obstetric complications and perinatal outcomes were recorded and matched with their control.

Results: We analyzed 26 vs 52 singleton, 10 vs 20 twins, 5 vs 5 triplet pregnancies, there were no controls for the quadruplet and quintuplet pregnancies. The mean gestational age at delivery and Capurro score in the singleton pregnancies were 37.8 vs 38.8 y 38.2 vs 39.4 weeks for the study and control groups respectively ($p < 0.05$), the female sex was more frequent in singleton pregnancies obtained by FIVTE ($p < 0.05$). There were no statistically significant difference in the premature rupture of membranes, preterm labor, preeclampsia, gestational diabetes, placenta accreta, preterm delivery and low birth weight. The mean birth weight of the pregnancies obtained by IVF were of 2,962.8, 2,100 and 1,532 g for singleton, twin, and triplet respectively. A higher incidence of preterm delivery was found in twin pregnancies but it was not statistically significant.

Conclusions: The rates of adverse perinatal outcomes of the pregnancies after IVF were not higher than pregnancies conceived spontaneously. Twin pregnancies have a greater risk to cause preterm delivery not related to the IVFET procedure.

Key words: *in vitro* fertilization embryos transfer, perinatal outcome.

RÉSUMÉ

Antécédents : en 1978 la première naissance par fertilisation *in vitro* a été réussie. Cette technique de reproduction assistée est devenue le choix de traitement pour les couples avec infertilité qui n'avaient pas atteint la grossesse avec des traitements conventionnels. Peu à peu les conditions de traitement clinique et de laboratoire ont été améliorées, ce qui a donné comme résultat un nombre majeur de grossesses. En 1985 on a publié la première étude qui a montré des résultats périnataux adverses dans des grossesses avec fertilisation *in vitro*. Quelques chercheurs ont attribué les résultats à l'augmentation dans le nombre de grossesses multiples de patientes d'âge supérieur à 35 ans et aux antécédents d'infertilité.

Objectif : comparer les résultats périnataux de grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons vs spontanées.

Patients et méthodes : étude rétrospective cas/contrôles. On a comparé des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons du 1^{er} octobre 1999 au 30 novembre 2004 avec des grossesses spontanées pariées par âge maternel et nombre de fœtus. On a rapporté des complications obstétriques et périnatales qui ont été comparées entre les deux groupes.

Résultats : on a analysé 26 vs 52 grossesses simples, 10 vs 20 jumeaux, 5 vs 5 triples, il n'y a pas eu de contrôle pour la grossesse quadruple et quintuple. L'âge gestationnel à la naissance et le Capurro dans les grossesses avec fœtus unique a été de 37,8 vs 38,8 et 38,2 vs 39,4 semaines dans les groupes d'étude et contrôle, respectivement ($p < 0,05$), le sexe féminin a été le plus fréquent dans les grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons ($p < 0,05$). Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives dans la rupture prématurée de membranes, menace d'accouchement avant-terme, prééclampsie, diabète gestatoire, placenta collé, naissance avant-terme et faible poids à la naissance, parmi d'autres. La moyenne du poids des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons a été de 2,962,8 g (grossesses simples), 2,100 g (grossesses jumeaux) et 1,532 g (grossesses jumeaux et triples). On a observé haute incidence d'accouchement avant-terme dans des grossesses jumeaux sans différence statistique.

Conclusions : le taux de complications périnatales des grossesses par fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons n'est pas supérieur à celui des grossesses spontanées. Les jumeaux doubles ont risqué élevé d'accouchement avant-terme, indépendamment du procédé de fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons.

Mots-clé : fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons, résultats périnataux.

RESUMO

Antecedentes: em 1979 houve sucesso no primeiro nascimento por fertilização *in vitro*. Esta técnica de reprodução assistida virou uma alternativa de tratamento para os casais com infertilidade que não conseguiram gravidez com tratamentos convencionais. Aos poucos, as condições de tratamento clínico e de laboratório melhoraram, o que trouxe como consequência um maior número de gravidezes. Em 1985 publicou-se o primeiro estudo que evidenciou resultados perinatais adversos em gravidezes com fertilização *in vitro*. Alguns pesquisadores atribuíram os resultados ao acréscimo no número de gravidezes múltiplas em pacientes maiores de 35 anos de idade e aos antecedentes de infertilidade.

Objetivo: comparar os resultados perinatais de gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões vs espontâneos.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo de casos e controles. Compararam-se gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões do 1 de outubro de 1999 ao 30 de novembro de 2004 com gravidezes espontâneas pareadas por idade materna e número de fetos. Relataram-se complicações obstétricas e perinatais e se compararam entre ambos grupos.

Resultados: analisaram-se 26 vs 52 gravidezes simples, 10 vs 20 gemelares, 5 vs 5 triples, não houve controle para gravidez quadrigêmea e quintupla. A idade gestacional ao nascimento e o Capurro nas gravidezes com feto único foi de 37,8 vs 38,8 e 38,2 vs 39,4 semanas nos grupos de estudo e controle, respectivamente ($p < 0,05$), o sexo feminino foi mais frequente nas gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões ($p < 0,05$). Não houve diferenças significativas estatisticamente na rotura prematura de membranas, ameaça de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, placenta aderida, nascimento, nascimento pré-termo e baixo peso ao nascimento entre outras. O peso médio das gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões foi de 2,962,8 g (gravidezes simples), 2,100 g (gravidezes gemelares) e 1,532 g (gravidezes gemelares y triples). Observou-se alta incidência de parto pré-termo em gravidezes gemelares sem diferença estatística.

Conclusões: a taxa de complicações perinatais das gravidezes por fertilização *in vitro* com transferência de embriões não é maior à das gravidezes espontâneas. As gemelares duplas têm risco elevado de parto pré-termo, independentemente do procedimento de fertilização *in vitro* com transferência de embriões.

Palavras chave: fertilização *in vitro* com transferência de embriões, resultados perinatais.

* Este trabajo obtuvo el segundo lugar del Premio Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Médico adscrito al Departamento de Reproducción Asistida.

*** Médico residente del cuarto año de ginecología y obstetricia.

**** Jefe del Departamento de Especialidades Médicas.

¹ Subdirector de Biología de la Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo, Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF.

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

En 1978 se reportó el primer nacimiento exitoso mediante fertilización *in vitro*. Los resultados demostraron esta técnica de reproducción asistida (TRA) como alternativa de tratamiento en parejas con infertilidad que no habían logrado embarazos con tratamientos convencionales. A partir de este reporte se mejoraron las condiciones de tratamiento clínico y de laboratorio al demostrar mayor tasa de embarazos. Además, se crearon nuevos centros de reproducción asistida que hicieron más accesible la técnica y se incrementó, de forma sorprendente, el número de procedimientos de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones en todo el mundo.

En algunas ciudades de Europa 2 al 3% de los recién nacidos vivos son por embarazos con técnicas de reproducción asistida. Hasta el año 2000, en Estados Unidos se habían reportado 99,989 ciclos de reproducción asistida, de los cuales 73,406 correspondieron a fertilización *in vitro* con transferencia de embriones y representaron 1% de los recién nacidos vivos.^{1,2}

En el año 2003, el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida reportó 21,034 procedimientos, de los cuales 14.5% (3,057) se realizaron en México (la fertilización *in vitro* representó 23.8%).³

Con el aumento exponencial en el número de embarazos con las técnicas de reproducción asistida, se inició la publicación de estudios que cuestionaban el riesgo de embarazos, respecto a la salud de la paciente, del recién nacido y, en general, de los resultados perinatales.⁴

En 1985 se publicó el primer estudio que comprobó resultados perinatales adversos en embarazos con fertilización *in vitro*, los cuales demostraron mayor incidencia de nacimientos pretérmino y bajo peso al nacimiento.⁴ A partir de este estudio surgieron otras publicaciones relacionadas con los resultados perinatales en embarazos con dicha técnica, éstos se compararon con embarazos espontáneos y se encontraron resultados controvertidos, como: mayor incidencia de nacimientos pretérmino, bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional, óbitos, manifestaciones anormales, malformaciones fetales, placenta adherida, mayor índice de cesáreas y admisión a terapia intensiva neonatal, entre otros.⁵⁻²⁸

Algunos autores atribuyen los resultados adversos al aumento en el número de embarazos múltiples²⁹⁻³¹ de

pacientes mayores de 35 años y a los antecedentes de infertilidad.^{32,33} Por lo tanto, se diseñaron estudios para disminuir el sesgo en los resultados que controlaran aspectos como el número de fetos, edad materna y paridad.³⁴⁻³⁶

En México se publicó un estudio no controlado en relación con los resultados perinatales de un programa de reproducción asistida,³⁷ que reportó hallazgos similares con publicaciones internacionales vinculadas con la tasa de implantación, fertilización y resultados perinatales; sin embargo, no hay reportes de estudios controlados que valoren los resultados de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones comparados con embarazos espontáneos en la población mexicana. Por lo tanto, se decidió hacer un estudio comparativo para valorar los resultados perinatales de los embarazos mediante fertilización *in vitro*, para tener antecedentes experimentales en la población mexicana, realizar mejor planeación de éstos y dar el consejo perinatal más exacto a las pacientes que elijan la técnica de reproducción asistida.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo con 431 ciclos de fertilización *in vitro*, del 1 de octubre de 1999 al 30 de noviembre del 2004. La población estudiada se dividió en dos grupos: el de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (grupo de estudio o de casos) y el de embarazos espontáneos (grupo control).

Para comparar los resultados perinatales, las pacientes del grupo control se seleccionaron del registro institucional y se incluyeron en el grupo de embarazos con feto único y embarazos gemelares de la siguiente manera: dos pacientes controles por cada una del grupo de estudio (1:2) y se parearon por edad de la paciente y número de fetos, además de tomar en cuenta que los embarazos se hubieran resuelto con una semana de diferencia (como máximo). Los embarazos gemelares, triples y cuádruples se parearon uno a uno (1:1) sólo por número de fetos porque no hubo pacientes control de embarazos triples y cuádruples con embarazos espontáneos y que coincidieran con la edad y el periodo de resolución del mismo. Los embarazos de orden fetal más alto (quíntuple) no tuvieron control por las mismas razones.

Del grupo de estudio (por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones) se excluyó a las pacientes cuyos embarazos se resolvieron antes de la semana 26 (no se consideraron viables en la institución), además de las que no llevaron control prenatal completo y que parieron fuera de la institución. Ninguna de las pacientes incluidas en el grupo padeció alguna de las enfermedades preexistentes agregadas al embarazo, como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, nefropatías, cardiopatías y enfermedades del colágeno, entre otras.

Protocolo de estimulación ovárica

Los procedimientos de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se realizan por ciclos y en las últimas dos semanas de cada mes. La finalidad es conseguir la fecha de la última menstruación de acuerdo con la edad de la paciente. Por lo tanto, a las pacientes se les recetaron anovulatorios orales durante 21 días a base de norgestrel (0.50 mg) y etinilestradiol (0.05 mg) (Ovral, de Wyeth).

Todas se trataron con el protocolo largo de agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y acetato de leuprolide (Lucrin Solución Kit, de Abbott). El tratamiento se inició con la administración subcutánea de 1 mg/día durante siete días o hasta la desensibilización hipofisiaria. Después, se disminuyó la dosis del agonista a 0.5 mg/día y se inició la administración de hormona folículo estimulante recombinante en forma de folitropina alfa o beta (Gonal F, de Serono o Puregón de Organon) a dosis de acuerdo con la edad: <35 años de edad: 300 UI/día; de 35 a 38 años: 375 UI/día y >38 años: 450 UI/día por vía subcutánea. Se efectuó ultrasonido transvaginal basal con transductor multifrecuencia de 5 a 7.5 mHz (SI Sonoline 400).

Después de siete días de administración con acetato de leuprolide se realizaron las mediciones de concentraciones séricas de hormona folículo estimulante y estradiol. Cuando las concentraciones séricas de estas hormonas fueron >5 UI/mL y de 80 pg/mL, respectivamente, se continuó la administración de acetato de leuprolide con la misma dosis durante 48 horas más y se repitieron los estudios hasta la desensibilización. Al tener este efecto, se inició la administración de FSH recombinante. Después del octavo día del ciclo o del sexto de estimulación ovárica se realizó el ultrasonido (cada 24 a 48 horas).

En todas las pacientes se realizaron determinaciones séricas de LH y estradiol en el día de la inducción de la ovulación, con gonadotropina coriónica humana; el propósito fue establecer la correlación del crecimiento folicular con maduración ovocitaria y vigilar la ausencia del pico prematuro de hormona luteinizante. Cuando ovularon tres o más folículos (≥ 18 mm de diámetro) y la determinación sérica de estradiol fue >500 pg/mL se ordenó la aplicación de 10,000 UI de hCG urinaria o 250 µg de hCG recombinante (hCGr) (Profasi u Ovidrel de Serono). Los ovocitos se recuperaron por vía transvaginal, guiada por ultrasonido después de 34 a 36 horas de la aplicación de hCG.

Los ovocitos se incubaron en el medio de fluido tubárico humano (HTF) complementado con suero sintético sustituto al 10% (Irvine Scientific), bajo aceite mineral (Squibb), en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson) a 37°C en 5% de bióxido de carbono (CO₂). Se inseminaron con aproximadamente 50,000 espermatozoides móviles por ovocito; la fertilización se corroboró 16 a 20 horas después con la identificación de dos pronúcleos. Cuando se comprobó la fertilización se realizó el cultivo de los preembriones, en cajas de Petri (Falcon, Becton Dickinson) en 40 µL de fluido tubárico humano con aceite mineral. Se valoró la segmentación cada 24 horas hasta la transferencia de los mismos.

La preparación del semen (para la inseminación de los ovocitos) se hizo con la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (40 y 90%, respectivamente) (Irvine Scientific). La muestra seminal se colocó volumen a volumen con fluido tubárico humano y se complementó con suero sintético sustituido al 8.5% sobre los gradientes de Isolate. Se centrifugó a 1,600 rpm durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Después, se realizó el lavado mediante centrifugado a 1,800 rpm durante 5 minutos, se eliminó el sobrenadante y la muestra se ajustó a 1 mL para obtener los espermatozoides con la técnica de swim-up.

La transferencia embrionaria se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria con catéter de Frydman (Laboratoire C.C.D.) o de Asch (Cook Ireland).

El soporte de la fase lútea se ofreció a partir del día de recuperación de los ovocitos con la administración

de progesterona en gel vía vaginal (270 mg/día; Crinone al 9%, de Serono) o intramuscular (50 mg/día; cuerpo amarillo fuerte, de Hormona). Se prescribió 17 β -estradiol (Primogyn de Schering) a dosis de 2, 4 ó 6 mg/día cuando las concentraciones séricas de estradiol (en el día siete postransferencia) alcanzaron de 100 a 150, de 50 a 100 ó <50 pg/mL, respectivamente. No se administró estradiol cuando las concentraciones séricas fueron mayores de 150 pg/mL.

Análisis de hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol, progesterona y unidad beta de hCG se determinaron por inmunoquimioluminiscencia (ACS:180, *automate chemiluminescence system*, Bayer). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 1.81 a 0.78% para FSH, de 0.37 a 0.30% para LH, de 1.78 a 6.59% para estradiol, de 4.27 a 0.62% para progesterona y de 2.33 a 4.21% para la unidad beta de hGC.

Definición de variables

Las variables analizadas fueron: enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo o preeclampsia, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, placenta de inserción baja, edad gestacional al momento del parto (vaginal *vs* cesárea), nacimiento pretérmino, sexo del recién nacido, peso al nacimiento, bajo peso al nacimiento o pequeño para la edad gestacional, Apgar al minuto y cinco minutos, valoración de Capurro, malformaciones fetales y destino del recién nacido (con o sin ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales).

Se revisaron los expedientes de ambos grupos y se transfirieron las variables a la base de datos.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo se confirmó con dos tomas de tensión arterial, mayor de 140/90 mmHg con diferencia de seis horas y proteinuria por tira reactiva o examen general de orina. Esta última se consideró positiva a concentraciones ≥ 30 mg/dL.

La diabetes gestacional se determinó con dos o más valores alterados de la curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos y por tamiz de 50 g de glucosa (mayor de 180 mg/dL/h).

La rotura prematura de membranas se diagnosticó clínicamente por la salida de líquido (por lo menos dos

horas antes del inicio del trabajo de parto). Se utilizó la prueba de Tarnier y se confirmó por cristalografía.

La amenaza de parto pretérmino se confirmó por las contracciones uterinas (detectadas clínicamente) o por registro cardiotocográfico, cuando demostrara una de éstas cada diez minutos, entre la semana 20 y 36.6 de la gestación.

La placenta de inserción baja se describió como placentaria a menos de 7 cm del orificio cervical interno, después de la semana 28 de la gestación.³⁸

La edad gestacional al momento del parto se calculó a partir del primer día de la última menstruación y que coincidiera el ultrasonido con la edad gestacional del primer trimestre; en caso de discrepancia se tomó la edad gestacional por ultrasonido.

El nacimiento pretérmino se definió como la finalización del embarazo antes de la semana 37 de la gestación.

El peso bajo al nacimiento o pequeño para la edad gestacional se aplicó a los recién nacidos que tuvieran peso (para la edad gestacional) por debajo de la percentila 10, en relación con las tablas de la población mexicana.³⁹

El Apgar se valoró al minuto uno y cinco después del nacimiento. La valoración de Capurro (parámetros establecidos) se hizo al nacimiento y de acuerdo con las características físicas del recién nacido.³⁹

Análisis estadístico

Las variables se analizaron con el programa 10.0 SPSS con la aplicación de χ^2 , la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de la t de Student para variables continuas. Los resultados de las variables continuas se expresaron en promedios $\pm$ DE. Se calcularon razones de momios (ORs) con intervalos de confianza del 95% para las variables categóricas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se realizaron 431 ciclos totales de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones en 364 pacientes. Se obtuvieron 98 embarazos (22%), de los cuales 70 fueron únicos y 28 múltiples.

De los embarazos logrados 38 tuvieron pérdidas gestacionales y se distribuyeron de la siguiente ma-

nera: cuatro embarazos ectópicos (4.08%); 30 abortos (30.6%), de los cuales 100% fueron en el primer trimestre (sin pérdidas en el segundo trimestre) y cuatro embarazos (4.08%) se consideraron inmaduros (según las normas institucionales.³⁸ Éstos se resolvieron entre la semana 20 y 25.6 de la gestación. Éstos se distinguieron por: un embarazo con feto único resuelto a las 22 semanas de gestación, un gemelar resuelto a las 25.1 semanas, un triple con resolución a las 23 semanas y un embarazo séxtuple que concluyó a las 24 semanas de gestación. Las pérdidas gestacionales se excluyeron del análisis.

Diecisiete embarazos más se excluyeron del análisis porque se atendieron fuera de la institución. Se entró en contacto con las pacientes para obtener información; doce de ellas reportaron nacimientos de término con al menos un hijo vivo y sano. En cinco pacientes no se pudo establecer comunicación; por lo tanto, se ignoró el curso y resultado de estos embarazos (cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados obstétricos en pacientes embarazadas con FIVTE

Número de fetos	Población total n=98 (%)	Abortos n=30 (%)	Embarazos ectópicos n=4 (%)	Partos inmaduros n=4 (%)	Partos pretérmino n=17 (%)	Embarazos a término n=26 (%)	Pérdidas en seguimiento n=17 (%)
Únicos	70 (71.4)	27 (90)	4 (100)	1 (25)	4 (31.0)	22 (84.6)	12 (70.6)
Múltiples	28 (28.6)	3 (10)	0	3 (75)	13 (69.0)	4 (15.4)	5 (29.4)
Dobles	18 (64.2)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	6 (46.1)	4 (100)	5 (100)
Triples	7 (25)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (38.5)	0	0
Cuádruples	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Quíntuples	1 (3.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	0
Séxtuples	1 (3.6)	0	0	1 (33.3)	0	0	0

Se incluyeron en el análisis 43 embarazos totales por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, los cuales cumplieron con los requisitos de inclusión y se distribuyeron en 26 únicos (60.5%) y 17 múltiples (39.5%).

De los embarazos múltiples 10 fueron dobles (58.8%), uno triple (29.4%), uno cuádruple y otro quíntuple; éstos correspondieron al 5.9% del total de los embarazos múltiples (cuadro 2).

La edad promedio (ambos grupos) de las pacientes con embarazos únicos fue de 34 años y en las pacientes con embarazos gemelares de 33.9 años (grupos pareados por edad).

Cuadro 2. Población de estudio

Tipo de embarazo	Embarazos logrados con FIVTE n (%)	Embarazos espontáneos n (%)
Únicos	26 (60.5)	52 (66.7)
Múltiples	17 (39.5)	26 (33.3)
Dobles	10 (58.8)	20 (76.9)
Triples	5 (29.4)	5 (19.2)
Cuádruple	1 (5.9)	1 (3.9)
Quíntuple	1 (5.9)	0

En los embarazos triples (no pareados por edad) relacionados con la edad, no hubo diferencias significativas ($p=0.186$). El resultado de las edades fue de 32.0 años en el grupo de estudio y de 29.5 años en el grupo control.

Los embarazos con feto único de ambos grupos sólo mostraron diferencias significativas en las variables de: edad gestacional al momento de la resolución ($p=0.039$), Capurro ($p=0.009$) y sexo del feto ($p=0.019$).

La edad gestacional al momento de la resolución fue de 37.8 ± 2.3 semanas en el grupo de casos y de 38.8 ± 1.4 semanas en el control.

El Capurro fue de 38.2 ± 2.3 semanas en el grupo de casos y de 39.4 ± 1.3 semanas en el grupo control. El sexo predominante en ambos grupos fue el femenino (76.9%, grupo de estudio *versus* 46.2%, grupo control) (OR 0.02 95% IC 0.08-0.74).

Para el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$); sin embargo, es importante señalar dos variables que, aunque no fueron significativas, deben mencionarse. Éstas son el peso al nacimiento ($2,962.8 \pm 631$ g en el grupo de estudio *versus* $3,115.0 \pm 477$ g en el grupo control; $p=0.23$); y el porcentaje de nacimientos pretérmino (15.2%, grupo de estudio y 11.5% para el control; $p=0.90$). La amenaza

de parto pretérmino ocurrió solamente en 7.6% de las pacientes del grupo de estudio (no mostraron diferencias significativas entre los grupos; OR 15.6 95% IC 0.7-315, $p=0.07$). La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo se diagnosticó en cuatro pacientes del grupo de casos (15.2%) y en dos pacientes del grupo control (3.8%). La diabetes gestacional se diagnosticó en dos pacientes del grupo de estudio (7.6%) y en tres del grupo control (5.8%). El porcentaje de cesáreas en los grupos de estudio y control fue de 73.0 y 57.7%, respectivamente (no mostraron significación estadística; OR 1.9 IC 95% 0.7-5.5) (cuadro 3).

control ($p=0.51$). La amenaza de parto pretérmino se diagnosticó en tres pacientes del grupo de casos (30%) y en ocho del grupo control (40%); no hubo significación estadística (OR 0.6 IC 95% 0.1-3.2). La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo ocurrió en 20 al 30% en el grupo de estudio ($p=0.55$) y la diabetes gestacional en 30 al 20% en el grupo control ($p=0.54$). Hubo tres casos de rotura prematura de membranas en cada grupo (cuadro 4).

Por lo que respecta a la mortalidad, sólo se reportó un óbito en el grupo de estudio de embarazos con feto único y uno en el grupo control de embarazos gemela-

Cuadro 3. Resultados perinatales de embarazos con producto único

	<i>Embarazos con FIVTE n=26 (%)</i>	<i>Embarazos espontáneos n=52 (%)</i>	<i>OR (IC al 95%)</i>	<i>p</i>
Edad materna (años)	34	34		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	4 (15.2)	2 (3.8)	4.5 (0.7-26.5)	ns
Diabetes gestacional	2 (7.6)	3 (5.8)	1.3 (0.2-8.6)	ns
Rotura prematura de membranas	5 (19.2)	9 (17.3)	1.1 (0.3-3.8)	ns
Amenaza de parto pretérmino	2 (7.6)	0 (0)	15.6 (0.7-315)	ns
Edad gestacional a la resolución*	37.8 $\pm$ 2.3	38.8 $\pm$ 1.4		0.039
Cesárea	19 (73.0)	30 (57.7)	1.9 (0.7-5.5)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	4 (15.2)	6 (11.5)	1.3 (0.3-5.4)	ns
Sexo masculino/ femenino	6/20 (23.1/76.9)	28/24 (53.8/46.2)	0.02 (0.08-0.74)	0.019
Peso (gramos)*	2,962.8 $\pm$ 631	3,115.0 $\pm$ 477		ns
Bajo peso al nacimiento	3 (11.5)	3 (5.8)	2.1 (0.3-11.3)	ns
Capurro*	38.2 $\pm$ 2.3	39.4 $\pm$ 1.3		0.009
Apgar 1 minuto*	7.6 $\pm$ 1.8	8.0 $\pm$ 0.8		ns
Apgar 5 minutos*	8.5 $\pm$ 1.7	8.9 $\pm$ 0.1		ns
Ingreso a UCIN	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa; >0.05

*Variables sin OR: cuantitativas.

Los embarazos gemelares no tuvieron diferencias estadísticamente significativas de las variables estudiadas; sin embargo, gran parte de los embarazos, en ambos grupos, terminaron antes de la semana 37, los cuales ocurrieron en 60% de las pacientes del grupo de casos y en 70% del grupo control. El promedio de edad gestacional al momento de la resolución fue de 34.7 $\pm$ 2.7 y 34.8 $\pm$ 2.2 semanas en el grupo de casos y el control, respectivamente. El peso promedio de los recién nacidos del grupo de casos fue de 2,100 $\pm$ 421 g y de 2,035 $\pm$ 584 g en el grupo control; se consideraron pequeños para la edad gestacional 70% de los recién nacidos del grupo de estudio y 58% de los del grupo

res. Así mismo, ocurrieron dos muertes prematuras de dos recién nacidos; éstas se observaron en diferentes embarazos gemelares del grupo de estudio.

En los embarazos triples sólo hubo un caso de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en cada grupo y no se reportó ningún caso de rotura prematura de membranas ($p>0.05$). La diabetes gestacional se diagnosticó en dos pacientes del grupo de casos (40%) y en uno del grupo control (20%) ($p=0.19$). La amenaza de parto pretérmino ocurrió en dos pacientes de cada grupo. La totalidad de embarazos (en cada grupo) se resolvió antes del término. El promedio de la edad gestacional al momento del parto fue de 33.2 $\pm$ 0.5 semanas en el grupo

Cuadro 4. Resultados perinatales de embarazos gemelares dobles

	<i>Embarazos con FIVTE n=10 (%)</i>	<i>Embarazos espontáneos n=20 (%)</i>	<i>OR (IC al 95%)</i>	<i>p</i>
Edad materna (años)	33.9	33.9		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	2 (20)	6 (30)	0.5 (0.09-3.6)	ns
Diabetes gestacional	3 (30)	4 (20)	1.3 (0.2-8.6)	ns
Rotura prematura de membranas	3 (30)	3 (15)	1.7 (0.3-9.7)	ns
Amenaza de parto pretérmino	3 (30)	8 (40)	0.6 (0.1-3.2)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	6 (60)	14 (70)	0.6 (0.1-3.1)	ns
Edad gestacional a la resolución*	34.7 ± 2.7	34.8 ± 2.2		ns
Cesárea	10 (100)	20 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo peso al nacimiento	14 (70)	23 (58)	1.7 (0.5-5.4)	ns
Sexo masculino/ femenino	11/9 (55/45)	14/26 (35/65)	2.2 (0.7-6.7)	ns
Peso (g)*	2,100 ± 421	2,035 ± 584		ns
Apgar 1 minuto*	7.7 ± 1.2	7.5 ± 1.5		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.4	8.7 ± 1.1		ns
Capurro*	36.3 ± 2.4	36 ± 2.4		ns
Ingreso a UCIN	1 (10)	2 (10)	1.0 (0.8-11.7)	ns
Malformación fetal	0	0	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa >0.05.

*Variables sin OR: cuantitativas.

de estudio y de 31.9 ± 2.0 en el grupo control ($p=0.87$); el peso promedio fue de $1,532 \pm 232$ g en los recién nacidos del grupo de casos y $1,510 \pm 258$ g en los del grupo control ($p=0.75$). Once recién nacidos del grupo de casos (73.3%) y 10 del grupo control (67%) se consideraron pequeños para la edad gestacional ($p=1.0$). Las demás variables

no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (cuadro 5).

En relación con el embarazo cuádruple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, la paciente tenía 28 años de edad y tuvo amenaza de parto pretérmino (como única complicación); sin

Cuadro 5. Resultados perinatales de embarazos triples

	<i>Embarazos con FIVTE n=5 (%)</i>	<i>Embarazos espontáneos n=5 (%)</i>	<i>OR (IC)</i>	<i>p</i>
Edad materna (años)	32.0	29.5		ns
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	1 (20)	1(20)	1.0 (0.04-22.1)	ns
Diabetes gestacional	2 (40)	1 (20)	2.6 (0.15-45.1)	ns
Rotura prematura de membranas	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Amenaza de parto pretérmino	2(40)	2 (40)	1.0 (0.08-12.5)	ns
Parto pretérmino (<37sdg)	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.1-53.6)	ns
Edad gestacional a la resolución*	33.2 ± 0.5	31.9 ± 2.0		ns
Cesárea	5 (100)	5 (100)	1.0 (0.01-53.6)	ns
Bajo peso al nacimiento	11 (73.3)	10 (66.6)	1.3 (0.2-6.6)	ns
Sexo masculino/ femenino	6/9 (40/60)	11/4 (73.3/26.7)	0.2 (0.05-1.1)	ns
Peso (g)*	1,532 ± 232	1,510 ± 258		ns
Apgar 1 minuto*	7.8 ± 0.1	8.2 ± 0.6		ns
Apgar 5 minutos*	8.9 ± 0.1	8.8 ± 0.2		ns
Capurro*	33.7 ± 1.3	33.2 ± 1.0		ns
Ingreso a UCIN	2 (13.3)	3 (20)	0.6 (0.08-4.3)	ns
Malformación fetal	0 (0)	0 (0)	1.0 (0.01-53.6)	ns

ns: no significativa >0.05.

*Variables sin OR: cuantitativas.

embargo, se resolvió por cesárea en la semana 30.6 de gestación. El peso promedio de los recién nacidos fue de 1,390 g (límites entre 1,310 y 1,480 g) y sólo uno de los neonatos se consideró pequeño para la edad gestacional. El embarazo cuádruple espontáneo se resolvió por cesárea a las 33.6 semanas de gestación, el peso promedio de los recién nacidos fue de 1,830 g (rango entre 1,460 y 2,050 g) y no se consideraron pequeños para la edad gestacional (de acuerdo con la tabla de percentilas). La paciente tenía 30 años de edad.

El embarazo quintuple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones no tuvo grupo control. Éste se resolvió a las 30.6 semanas de gestación, la amenaza de parto pretérmino se manifestó como única complicación del embarazo y uno de los productos fue óbito (nació con peso de 150 g). El promedio de peso de los neonatos vivos fue de 1,310 g (rango entre 920 y 1,470 g) y tres de ellos se consideraron pequeños para la edad gestacional.

Los embarazos cuádruples y el quintuple no reportaron enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional y rotura prematura de membranas.

Debido a que sólo ocurrió un embarazo cuádruple y un quintuple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, además de que sólo se encontró un control para el cuádruple, no se realizaron comparaciones por lo limitado de la muestra; por lo tanto, sólo se dan a conocer los resultados de los tres embarazos (cuadro 6).

Sólo una de las pacientes con embarazo único del grupo de estudio tuvo placenta de inserción baja

(según las normas del hospital).³⁸ No se observaron malformaciones congénitas en ninguno de los recién nacidos (de los embarazos únicos y múltiples) de ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en relación con el Apgar, ni en los ingresos a terapia intensiva.

DISCUSIÓN

Este estudio es, hasta ahora, el primer reporte de casos y controles de la bibliografía mexicana, el cual se relaciona con los resultados perinatales de técnicas de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Las investigaciones internacionales demuestran, también, pocos estudios que reportan el control de la edad y el número de fetos en los resultados perinatales; por lo tanto, se deben tomar en cuenta las principales variables que influyen directamente en éstos.^{8,35,36}

En esta investigación se analizaron 26 embarazos con feto único por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *versus* 52 de manera espontánea. Éstos se agruparon de la siguiente manera: 10 embarazos gemelares por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *versus* 20 embarazos espontáneos; cinco embarazos triples por fertilización *in vitro* *versus* cinco embarazos espontáneos; un embarazo cuádruple con su control y uno quintuple en el cual no se pudo encontrar control.

El grupo de embarazos con feto único tuvo diferencias significativas en las variables: edad gestacional al momento del parto, valoración de Capurro y sexo de los neonatos.

Cuadro 6. Resultados perinatales de los embarazos cuádruples y quintuple

	Cuádruple con FIVTE (n=1)	Cuádruple espontáneo (n=1)	Quintuple con FIVTE (n=1)
Edad materna (años)	28	30	30
Amenaza de parto pretérmino	1	0	1
Parto pretérmino (<37sdg)	1	1	1
Edad gestacional a la resolución	30.6	33.6	30.6
Cesárea	1	1	1
Bajo peso al nacimiento	1	0	3
Sexo masculino/ femenino	2/2	1/3	2/3
Peso en gramos (rango)	1,390 (1,310-1,480)	1,830 (1,460-2,050)	1,310 (920-1,470)
Apgar 1 minuto	7.7	8.5	7
Apgar 5 minutos	9	9	9
Capurro	31	33.9	32.1
Ingreso a UCIN	0	0	3
Malformación fetal	0	0	0

La edad gestacional al momento del parto (embarazos con feto único) fue de 37.8 ± 2.3 semanas en el grupo de estudio y de 38.8 ± 1.4 semanas en el grupo control ($p=0.039$). Los reportes de Koudstaal y sus colaboradores¹⁵ demuestran que los embarazos con feto único por fertilización *in vitro* se resolvieron a las 38.6 ± 3.3 semanas en el grupo de estudio y a las 39.3 ± 2.5 semanas en el grupo control ($p=0.005$); así mismo, otros autores¹⁸ muestran diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$). Sin embargo, Zádori y sus colaboradores³⁴ no reportan diferencias significativas relacionadas con la edad gestacional al momento de la resolución en ambos grupos (38.1 ± 2.3 y 38.7 ± 1.8 semanas, respectivamente). Esto coincide con otros autores¹⁹ pues no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.84$).

En este estudio el término del embarazo ocurrió, aproximadamente, una semana antes (37.8 semanas) en el grupo de casos, en comparación con el grupo control (38.8 semanas), lo cual también se confirmó por la valoración clínica de la edad gestacional del recién nacido (Capurro). Ésta reportó 38.2 ± 2.3 semanas en el grupo de estudio *vs* 39.4 ± 1.3 semanas en el grupo control. La edad gestacional al momento del parto y la valoración de Capurro tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero sin relevancia clínica. El promedio de la primera variable fue de >37 semanas de gestación. Se pueden utilizar diferentes métodos bibliográficos para reportar la edad gestacional; en este trabajo se utilizó la edad gestacional por fecha de la última menstruación (corroborada por ultrasonido del primer trimestre como el Capurro) para obtener este parámetro con menor rango de error al nacimiento. No se encontraron reportes de la variable Capurro para hacer las comparaciones de los resultados.

En el sexo del recién nacido se observó significación estadística ($p=0.019$); el resultado fue: 76.9% neonatos del sexo femenino en el grupo de estudio *versus* 46.2% del mismo género en el grupo control. Esto contrasta con los reportes de varios autores.^{10,32,36}

Los primeros reportes con resultados perinatales por fertilización *in vitro* (que no controlaron las variables de edad, paridad y número de fetos)^{4,13,33} demuestran mayor incidencia de parto pretérmino, atribuida

inicialmente a los antecedentes maternos por la falta de control en esas variables. Después, se realizaron investigaciones que controlaron los parámetros^{5,9,15,20,28,32} y mostraron resultados similares; los autores concluyen que se atribuía al hecho de haber sido logrados en pacientes infértiles a través de FIVTE.

En este trabajo se reportó una incidencia de parto pretérmino del 15.2% en el grupo de estudio y del 11.5% en el grupo control (embarazos con feto único). No se observaron significaciones estadísticas ($p=0.90$). Los trabajos de Zádori y col.³⁴ y Koudstaal y col.¹⁵ reportan 15.7 (grupo de estudio) *vs* 7.6% (grupo control) y 15.0 (grupo de estudio) *vs* 5.9% (grupo control) con significación estadística ($p<0.05$ y $p=0.001$), respectivamente.

El aumento de partos pretérmino en embarazos únicos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones carece de explicación clínica precisa; sin embargo, diferentes autores lo han relacionado con varios factores, como: causa de la infertilidad, tratamiento utilizado en la estimulación ovárica, edad materna >35 años, baja paridad, además de considerar los embarazos como “de riesgo” o con “producto valioso” por algunos obstetras, lo cual resulta en aumento de la vigilancia del embarazo y atenderlos por cualquier circunstancia calificada como adversa de manera anticipada.^{6,7,15,18,28,31,32} En relación con las probables causas del parto pretérmino, se parearon los grupos por edad y aun con 37.2% de las pacientes ≥ 35 años y 46.1% con infertilidad primaria no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Por lo que respecta a los embarazos múltiples por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, existe controversia en cuanto a si el parto pretérmino es el que ocurre con mayor frecuencia. La relación específica con los embarazos gemelares se establece porque los de mayor orden fetal tienen alta incidencia de parto pretérmino. Algunos autores^{10,19,21} señalan mayor incidencia de parto pretérmino en los embarazos múltiples (gemelares dobles) por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones; sin embargo, otros difieren con estos resultados.^{22,34,36} En esta investigación no se observaron diferencias estadísticamente significativas y coinciden con los últimos autores (60 y 70% para el grupo de casos y controles, respectivamente). La tasa reportada es similar a los estudios de Zádori

y sus colaboradores,³⁴ quienes determinaron una incidencia del 67.3% en el grupo de estudio *vs* 63.9% en el grupo control; además, los reportes de Moise y sus colaboradores²¹ obtuvieron 60 y 40%, respectivamente ($p>0.05$). Estos resultados confirman que la mayor incidencia de parto pretérmino (en embarazos de más de un feto) ocurre independientemente de si se logró o no con fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, por lo cual debe hacerse seguimiento controlado de estos embarazos para mejorar los resultados perinatales. En esta investigación hubo 28.6% embarazos múltiples de los 98 logrados por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

En este estudio 100% de los embarazos de alto orden fetal (tres o más fetos) terminaron antes de la semana 37 de gestación, lo que confirma la condición de prematuridad que implica el embarazo múltiple. La edad gestacional al momento del parto (en ambos grupos) no fue significativamente diferente en los embarazos triples.

La variable de bajo peso al nacimiento se reporta, con frecuencia, como “significativamente relacionada” con los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones. Esta investigación no demostró diferencias significativas en el peso al nacimiento de los embarazos simples entre ambos grupos ($p=0.23$); sin embargo, difiere de estudios previos.^{9,13,18,20,23,26,28,35} De los recién nacidos de embarazos únicos por fertilización *in vitro*, 11.5% fueron de bajo peso al nacimiento, lo cual es mayor a los reportes de algunos autores,^{18,34} con resultados del 8.1 y 10% de productos de bajo peso. En general, el peso promedio de los neonatos únicos en el grupo de casos fue de $2,962.8 \pm 631$ g y en el control de $3,115.0 \pm 477$ g (se observa que estaban por encima de la percentila 10 de la tabla de la población mexicana). Zádori y col.³⁴ y Verlaenen y col.¹⁸ reportan peso promedio de $3,162 \pm 592$ *vs* $3,323 \pm 566$ g en el grupo de estudio ($p>0.05$) y de $3,174 \pm 636$ *vs* $3,339 \pm 478$ g en el grupo control, respectivamente ($p=0.01$).

Algunos autores^{18,20,27} clasifican a los recién nacidos de “bajo peso y muy bajo peso al nacimiento” (de acuerdo con los parámetros preestablecidos) si pesan menos de 2,500 o menos de 1,500 g, sin tomar en cuenta la edad gestacional. En este estudio se consideró el peso por debajo de la percentila 10 para

la edad gestacional (de acuerdo con las tablas de la población mexicana), lo cual puede ser la causa de la diferencia entre los resultados obtenidos y los reportes mencionados.

El bajo peso al nacimiento de los recién nacidos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se relaciona, con frecuencia, con los medicamentos para la inducción de la ovulación y con las características maternas, mas no con el procedimiento de reproducción asistida.^{20,15} En el año 2004 Schieve y sus colaboradores²⁰ reportaron disminución del 64% del riesgo de bajo peso al nacimiento con técnicas de reproducción asistida (periodo de cuatro años). Un reporte publicado en el 2002⁹ lo atribuyó a vigilancias más estrechas de los embarazos.

En esta investigación la variable de bajo peso al nacimiento de embarazos múltiples no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (gemelares dobles y triples) y coincide con los reportes de Fitzsimmons y sus colaboradores.²²

Los neonatos con bajo peso al nacimiento fueron, en los embarazos gemelares: 14 del grupo de estudio (70%) *vs* 23 del grupo control (58%); y en los triples: 11 del grupo de estudio (74%) *vs* 19 del grupo control (66%).

Aunque la mortalidad neonatal fue muy baja (sólo dos productos de los 35 nacidos de embarazos dobles y triples), la morbilidad y mortalidad aumentaron de acuerdo con la incidencia de bajo peso al nacimiento.

Algunos autores^{22,23} demuestran mejores resultados perinatales en los embarazos gemelares por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones *vs* embarazos espontáneos y los atribuyen a la mayor incidencia de embarazos bicoriales con esta técnica de reproducción asistida.

Diversos autores^{13,18} vinculan a la mayoría de las pacientes (mayores de 35 años, primigestas y con embarazo múltiple por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones) con el aumento de complicaciones, como la diabetes gestacional y la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Este estudio corrobora lo anterior y coincide con Jackson y sus colaboradores²⁸ al no encontrar diferencias significativas en estas variables. La explicación demuestra que se

parearon los dos grupos por edad y número de fetos, y, además, la diferencia en la paridad no fue estadísticamente significativa entre los grupos.

El porcentaje de cesáreas en las pacientes con feto único fue del 73.0% en el grupo de estudio *vs* 57.7% en el grupo control ($p=0.2$). Estos resultados coinciden con varios reportes,^{5,8,34} que al igual que esta investigación tuvieron mayor índice de cesáreas en los grupos de estudio (sus investigaciones mostraron diferencias significativas entre los grupos).

La mayor parte de las cesáreas electivas se realizan por la tensión emocional de las pacientes (al considerar el embarazo de "riesgo") o por la apreciación de las pacientes y los médicos: "los productos son valiosos". En este estudio la falta de significación se explica porque: las pacientes no fueron pareadas de acuerdo con su paridad sino sólo por la edad y el número de fetos. En el grupo control hubo ocho pacientes con indicación absoluta de cesárea impuesta por la institución (antecedentes de dos cesáreas). Esta situación se controló en otros estudios al parearse de acuerdo con la paridad.^{8,34}

Aunque en algunos estudios^{7,36} también se demuestra mayor incidencia de cesáreas en embarazos múltiples, esta variable no se omitió en la población debido a que, por norma institucional, los embarazos de dos o más fetos son indicaciones de cesárea.

Este estudio no encontró incidencia elevada de placenta de inserción baja en el grupo de estudio. Diversos autores^{5,12,18} reportan lo contrario, la causa puede deberse a la técnica de transferencia de embriones al depositarlos en la parte baja del útero o por el efecto de las contracciones uterinas por el paso del catéter. La placentación anormal es rara en los embarazos efectuados por la técnica de fertilización *in vitro*.

Se necesita un estudio multicéntrico que compruebe mayor incidencia de placenta adherida en los embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, que señale la relación entre esta técnica y la incidencia de placenta de inserción baja.

La elevada incidencia de malformaciones en los recién nacidos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones es motivo de controversia. Mientras existen estudios que apoyan la técnica,^{17,24,29} varios autores demuestran una incidencia similar entre gru-

pos de estudio y control.²⁵ Por lo tanto, se requieren investigaciones con muestras grandes para valorar de manera precisa la incidencia de malformaciones en estos embarazos. Este estudio no detectó malformaciones en los grupos analizados.

No hubo diferencias significativas en relación con la valoración de Apgar ni con el ingreso de los recién nacidos a terapia intensiva neonatal, contrario a los reportes de varios autores.^{10,26}

Por lo que respecta a la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, conforme a las investigaciones de algunos autores²⁸ y contrario a los reportes de otros.^{5,6,26}

CONCLUSIONES

En esta investigación sólo se demostraron diferencias significativas en las variables de edad gestacional al momento del nacimiento, valoración de Capurro y sexo de los neonatos en embarazos con feto único. Los resultados comprueban que los neonatos de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones nacen a menor edad gestacional y la mayoría son del sexo femenino.

No existe mayor incidencia de complicaciones perinatales por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, en comparación con embarazos espontáneos; sin embargo, es cierto que entre mayor sea el orden fetal en estos embarazos, puede haber más complicaciones (independientemente de si se efectuaron por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones o de forma espontánea). Uno de los propósitos más importantes a lograr es reducir la tasa de embarazos múltiples, mediante la transferencia de menor número de embriones.

Se debe tomar en cuenta el tamaño de la población estudiada para comprobar los resultados con muestras de población más grandes.

Este estudio analizó los resultados de los ciclos realizados desde el año 1999 hasta el 2004. En los primeros tres años se transferían hasta seis embriones de acuerdo con su calidad y en relación con la edad de la paciente. A partir del año 2004 se transfirieron sólo tres embriones por paciente (máximo), con la finalidad de reducir la tasa de embarazos múltiples.

REFERENCIAS

- Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. The European *in vitro* fertilization-monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod 2001;16:384-91.
- Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Registry. Fertil Steril 2004;81:1207-20.
- Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Disponible en URL://http://www.redlara.com/esp/registro.asp.
- Australian *in vitro* fertilization collaborative Group. High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after *in vitro* fertilization. BMJ 1985;29:1160-3.
- Tan S, Doyle P, Campbell S, Beral V, et al. Obstetric outcome of *in vitro* fertilization pregnancies compared with normal conceived pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1992;167:778-84.
- Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, et al. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from *in-vitro* fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. Hum Reprod 1993;8:1297-300.
- Olivennes F, Fanchin R, Kadhel P, Fernandez H, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after *in vitro* fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. Fertil Steril 1996;66:105-9.
- Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999;181:688-95.
- Schieve L, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med 2002;346:731-7.
- Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies after *in vitro* fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:1079-84.
- Koudstaal J, Bruinse H, Helmerhorst FM, Vermeiden W, et al. Obstetric outcome of twin pregnancies after *in vitro* fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. Hum Reprod 2000; 5:935-40.
- Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, et al. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. Fertil Steril 2000;74:683-9.
- Tanbo T, Dale PO, Lunder O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. Obstet Gynecol 1995;86:188-92.
- Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by *in vitro* fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. Fertil Steril 1998;70:240-5.
- Koudstaal J, Braat M, Bruinse H, Naaktgeboren N, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. Hum Reprod 2000;15:1819-25.
- Koivurova S, Hartikainen A, Sovio U, Hemminki E, Jävelin R. Growth, psychomotor and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod 2003;18:2328-36.
- Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. Hum Reprod 2005;20:328-38.
- Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy J. Singleton pregnancy after *in vitro* fertilization: expectations and outcome. Obstet Gynecol 1995;86:906-10.
- Dhont M, Neubourg F, Van Der Elst J, Sutter P. Perinatal outcomes of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. J Assist Reprod Genet 1997;14:575-80.
- Schieve L, Ferre C, Peterson H, Macaluso M, et al. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol 2004;103:1144-52.
- Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. Hum Reprod 1998;13:1702-5.
- Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1162-7.
- Petersen K, Hornnes P, Ellingsen S, Jensen F, et al. Perinatal outcomes after *in vitro* fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:129-31.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2002;17:1391-8.
- Tarlatz B, Grimbizis G. Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. Hum Reprod 1999;14:231-42.
- Helmerhorst F, Perquin D, Donker D, Keirse M. Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 2004;328:261; originally published online 23 Jan 2004; doi:10.1136/bmj.37957.560278.EE
- Tough S, Greene C, Svenson L, Belik J. Effects of *in vitro* fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. J Pediatr 2000;136:618-22.
- Jackson R, Gibson KA, Wu Y, Croughan M. Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: A meta-analysis. Obstet Gynecol 2004;103:551-63.
- Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod 2001;16:504-9.
- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K, Wennerholm U. Deliveries and children born after *in vitro* fertilization in Sweden 1982-1995 a retrospective cohort study. Lancet 1999;354:1579-85.
- Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer C, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. Fertil Steril 1998;69:210-5.
- Wang J, Norman R, Kristiansson P. The Effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. Hum Reprod 2002;17:945-9.
- Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery low birth weight and small for gestational age in liverborn singleton babies resulting from *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1992;7:425-8.
- Zádori J, Kozinsky Z, Orvos H, Katona M, et al. Dilemma of increased obstetric risk in pregnancies following IVF-ET. J Assist Reprod Genet 2003;20:216-21.
- Tallo C, Vohr B, Oh W, Rubin L, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with *in vitro* fertilization. J Pediatr 1995;127:794-800.

36. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz R. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:369-72.
37. Ochoa RS, Barros DJ, Paredes CC, Barroso VG, et al. Resultado perinatal de un programa de reproducción asistida institucional. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:619-27.
38. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia 2003. México: INPer, 2003.
39. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Neonatología 2003. México: INPer, 2003.

NMS Ginecología y obstetricia, 5ª ed.

512 pág. 1 tinta. 17.5 x 25.5 cm. Rústica. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5706-6

AUTORES: MORGAN, Mark. MD. University of Pennsylvania Medical Center. Philadelphia, Pennsylvania. SIDDIGHI, Sam. MD. Loma Linda Medical Center. Loma Linda, California.

La serie **National Medical** (NMS) provee conocimientos actualizados sobre las principales especialidades médicas, enfocándose directamente a estudiantes interesados en las diferentes ramas clínicas, en un formato que permite no sólo un apoyo para el aprendizaje de los conceptos sino además la oportunidad de familiarizarse con las evaluaciones que tendrá que enfrentar para el examen de residencia.

En esta quinta entrega del NMS -ginecología y obstetricia- continúa su tradición de proporcionar la información en un esquema de fácil comprensión. Presenta los principios generales de la especialidad, que se refuerzan con información clínica relevante, ofreciendo a los lectores una perspectiva realista de la forma en que se presentan las pacientes.

Asimismo, agrega un nuevo capítulo sobre enfermedad mamaria benigna y ofrece los principios fundamentales para la detección de esta alteración. Se incluyen más de 200 preguntas de tipo USMLE en una sección de autoevaluación de conocimientos generales que resultan excelentes para la preparación del examen USMLE paso 2.

Un libro esencial para el estudio y recordatorio que no debe faltar en la biblioteca del residente o especialista.

Obstetricia de Williams, 22a ed.

1,600 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave © 2006, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5482-2

AUTOR: CUNNINGHAM, F. Gary. MD. Professor and Chairman, Department of Obstetrics & Gynecology. Beatrice & Miguel Elias Distinguished Chairman in Obstetrics & Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Chief of Obstetrics & Gynecology. Parkland Memorial Hospital. Dallas, Texas.

Un clásico indiscutible de la medicina especializada, la **Obstetricia de Williams** mantiene en esta 22ª edición su importante papel en la formación de obstetras. Se convierte así en una herramienta de gran utilidad para la actualización de los especialistas en su labor cotidiana.

El cuidado de la salud durante el embarazo y la atención adecuada de la culminación de éste representan factores cruciales para reducir de manera significativa los índices de mortalidad tanto de la madre como del neonato. Los constantes avances en esta materia se suman a este texto tradicional cuyas novedades permiten mantenerse a la vanguardia, gracias a la labor de las Maternal-Fetal Medicine Units Networks, grupo de unidades especializadas que ofrecen confianza y seguridad en la revisión que hacen de esta edición.

Asimismo, **Obstetricia de Williams** incluye nuevas ilustraciones de anatomía y fisiología pélvicas e importantes datos actualizados en el terreno de la placenta y sus anomalías, así como de la anestesia, en donde los cambios fueron notables con conocimientos esclarecedores sobre la enfermedad trofoblástica gestacional y embarazo ectópico, temas de gran actualidad que requieren de amplio control para aumentar la calidad de la ardua labor que representa la obstetricia.



Restricción del crecimiento intrauterino grave de inicio temprano: una alternativa terapéutica*

Mario Roberto Rodríguez Bosch,** María de Lourdes Téllez Serna,** Esperanza Bautista Gómez**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Se comunica el caso de una paciente de 36 años de edad que cursa su segundo embarazo, con antecedente de preeclampsia en el embarazo previo que llegó a término por operación cesárea en la que se obtuvo un recién nacido sano. Comenzó su control prenatal a las 29 semanas de embarazo. A su ingreso se realizó un ultrasonido que reportó feto con peso aproximado de 451 gramos. La paciente se hospitalizó hasta completar el protocolo de estudio para restricción del crecimiento fetal grave. A las 34.5 semanas se realizó un control ultrasonográfico donde se encontró alteración en el ducto venoso, por ello se procedió a interrumpir el embarazo por vía abdominal. No hubo complicaciones quirúrgicas y se consiguió un recién nacido fenotípicamente normal, de sexo masculino, peso de 820 gramos y talla de 33 cm, que ingresó al Instituto Nacional de Perinatología. A las 43.3 semanas egresó con peso de 1,840 gramos. Actualmente se alimenta con leche fortificada.

Palabras clave: restricción del crecimiento intrauterino grave, tratamiento.

ABSTRACT

It is presented the case of the second pregnancy of a 36 year-old patient with antecedent of preeclampsia that was solved, at full-term, with a Caesarean operation by means of which was obtained a healthy new born. The patient began her prenatal control at 29th week. Ultrasound made at her admittance showed a fetus with an approximated weight of 451 grams. The patient was hospitalized until completing protocol of study for restriction of severe fetal growth. At 34.5 weeks, an ultrasonographical control showed an alteration in venous duct; for that reason it was decided to interrupt pregnancy abdominally. There were no surgical complications and was obtained a phenotypically normal new born, male, weight of 820 grams and size of 33 cm, who was referred to the Instituto Nacional de Perinatología. At 43.3 weeks he was discharged from hospital with a weight of 1,840 grams. At the present he's fed with fortified milk.

Key words: restriction of severe intrauterine growth, treatment.

RÉSUMÉ

On rapporte le cas d'une patiente de 36 ans qui suit sa deuxième grossesse. Avec antécédent de prééclampsie dans la grossesse précédente qui s'est résolue à terme par césarienne dont on a obtenu un nouveau-né sain. Elle a commencé son contrôle prénatal dans les 29 semaines de grossesse. Lors de son entrée, on a réalisé un ultrason qui a rapporté fœtus avec un poids approximé de 451 grammes. La patiente a été hospitalisée jusqu'à compléter protocole d'étude pour restriction de la croissance fœtale grave. Dans les 34.5 semaines on a réalisé contrôle ultrasonographique où l'on a trouvé altération du conduit veineux, ce qui a mené à interrompre la grossesse par voie abdominale. Il n'y a pas eu de complications chirurgicales et l'on a obtenu un nouveau-né phénotypiquement normal, de sexe masculin, poids de 820 grammes et taille de 33 cm ; qui est entré à l'Institut National de Périnatalogie. Dans les 43.3 semaines il est sorti avec un poids de 1,840 grammes. Actuellement il se nourrit avec du lait fortifié.

Mots-clé : restriction dans la croissance intra-utérine grave, traitement.

RESUMO

Comunica-se o caso duma paciente de 36 anos de idade que cursa sua segunda gravidez. Com antecedentes pré-eclâmpsia na gravidez anterior que se resolveu a término por cesárea na que obteve-se um neonato saudável. Começou seu controle pré-natal às 29 semanas de gravidez. Ao seu ingresso ao hospital realizou-se um ultrassom que evidenciou feto com peso aproximado de 451 gramas. A paciente ficou hospitalizada até completar protocolo de estudo para restrição do crescimento fetal grave. Realizou-se um controle ultrasonográfico às 34,5 semanas e encontrou-se alteração no ducto venoso por causa disso se interrompiu a gravidez via abdominal. Não houve complicações cirúrgicas e se conseguiu um neonato fenotipicamente normal, de sexo masculino, peso de 820 gramas e tamanho de 33 cm; que ingressou ao Instituto Nacional de Perinatologia. Às 43,3 semanas egressou com peso de 1,840 gramas. Atualmente alimenta-se com leite fortificado.

Palavras chave: restrição do crescimento intrauterino grave, tratamento.

La restricción del crecimiento intrauterino es uno de los mayores problemas en la obstetricia pues incrementa la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos, independientemente de su edad gestacional. Es un factor que favorece secuelas psiquiátricas mayores, como depresión y suicidio. Un feto se considera restringido en su crecimiento cuando las mediciones sonográficas fetales, particularmente la circunferencia abdominal o el peso fetal estimado por mediciones biométricas, se encuentran por debajo de las determinadas de acuerdo con la edad gestacional específica.¹

Las definiciones epidemiológicas de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) son la de un feto pequeño para la edad gestacional con peso menor al percentil 10 o por debajo de 2 (desviaciones estándar con base en el normograma de población), debido habitualmente a insuficiencia placentaria crónica con identificación de variaciones en el flujo Doppler y disminución del líquido amniótico.

Los neonatos con restricción del crecimiento tienen alto riesgo de padecer síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia interventricular y enterocolitis necrosante. El flujo diastólico ausente o reverso de la arteria umbilical puede pronosticar secuelas neurológicas mayores, pero no del coeficiente intelectual.

Las reacciones metabólicas fetales a la insuficiencia placentaria incluyen: reducción de las concentraciones de glucosa de las cadenas ramificadas de ácidos grasos, de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, de ésteres de colesterol y de cadenas de oxígeno, y el incremento de triglicéridos, dióxido de carbono y lactato. En los cambios endocrinológicos se reduce la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo I y II, la tiroxina, la osteocalcina; se incrementa el glucagón, la hormona liberadora de corticotropina, la hormona

adrenocorticotrópica, el cortisol y la adrenalina. Los cambios vasculares se identifican por evaluación Doppler de la arteria umbilical, la arteria cerebral media, del ducto venoso y la vena umbilical.²

Numerosas alteraciones maternas, fetales o placentarias pueden interferir con el mecanismo de crecimiento fetal normal. Sin embargo, una relación demostrable puede no ser aparente en muchos casos y, cuando ocurre, puede no necesariamente incluir la causa de la restricción del crecimiento fetal.

El caso que comunicamos se refiere a una paciente sana en apariencia, que tuvo complicaciones en el embarazo en el que se detectó restricción del crecimiento intrauterino grave, a las 29 semanas de gestación y sin causa materna, placentaria o fetal identificada. El estado del feto era grave y había signos ultrasonográficos de mal pronóstico y de probabilidad de muerte fetal a corto plazo. Basados, en parte, empíricamente y en una exhaustiva revisión de la bibliografía médica se inició el tratamiento de la paciente como si se tratara de síndrome antifosfolípido grave. A pesar de contar con estudios de laboratorio normales se dieron esquemas de madurez pulmonar con betametasona, heparina de bajo peso molecular, aspirina y L-carnitina con reacción exitosa, porque con base en los resultados del diagnóstico prenatal no invasor se vislumbraba un mal pronóstico fetal.

Enseguida se describe la evolución y seguimiento que se dio al caso hasta su resolución.

CASO

Paciente de 36 años de edad, que cursa su segundo embarazo de la misma pareja. Con antecedente de preeclampsia en el embarazo anterior, resuelto a término por cesárea, en la que se obtuvo un recién nacido eutrófico y sano. Inició su control prenatal a las 29 semanas de gestación, de acuerdo con la fecha de su última menstruación segura y confiable. Cuando ingresó al hospital se le realizó un ultrasonido obstétrico bidimensional, donde se reportó un peso aproximado de 451 gramos a expensas de una fetometría seis semanas menor en todas las mediciones, excepto del cerebelo, cuyas dimensiones correspondieron a 28 semanas. El índice de líquido fue normal; con placenta grado II; con algunas zonas de infartos y múltiples calcificacio-

* Este trabajo obtuvo el tercer lugar del Premio Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch. Departamento de Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF.

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

nes; con evaluación Doppler de la arteria umbilical con flujo diastólico ausente pero sin alteración por flujo Doppler venoso. No se encontró alteración de las estructuras o marcadores para cromosomopatía en el feto. Sin embargo, por estos hallazgos se dio un mal pronóstico.

La paciente se hospitalizó hasta completar el protocolo de estudio para restricción del crecimiento fetal grave. Se le interrogó en lo que respecta al empleo de teratogénicos o adicciones, los que negó; con base en las medidas antropométricas sólo se detectó sobrepeso leve. Se solicitaron exámenes de laboratorio y gabinete para identificar alguna afección materna que produjera restricción del crecimiento. De tal forma que se descartaron enfermedades infecciosas, hipertensivas, renales, inmunitarias, hematológicas, metabólicas, cardíacas y pulmonares. Se inició su tratamiento con 100 mg de aspirina al día; egresó del hospital con cita a ultrasonido obstétrico de control en una semana.

A las 30 semanas se encontró fetometría promedio para 24 semanas con flujo Doppler y líquido amniótico sin cambios. En ese momento se inició el esquema de madurez pulmonar y heparina de bajo peso molecular subcutánea, 40 miligramos al día (0.5 mg/kg); L-carnitina, 3 gramos al día; reposo y aspirina con la dosis que se mencionó previamente. Se citó cada dos semanas a control ultrasonográfico y flujo Doppler.

A las 32.1 semanas de gestación se encontró fetometría para 25 semanas, sin cambios y con ganancia de peso de 60 g, por ello se decidió continuar con un tratamiento conservador, para permitir mayor ganancia de peso fetal.

A las 34.2 semanas se encontró fetometría promedio para 26 a 27 semanas, con peso estimado de 780 gramos y con índice de líquido amniótico de 9.2 cm; por ello se hospitalizó y recibió un segundo esquema de madurez pulmonar y exámenes paraclínicos para interrupción del embarazo a corto plazo.

A las 34.5 semanas un control ultrasonográfico Doppler encontró alteración en el ducto venoso, razón por la que se interrumpió el embarazo por vía abdominal sin complicaciones transquirúrgicas. Se obtuvo un recién nacido fenotípicamente normal de sexo masculino; con peso de 820 gramos y talla de 33 cm; Apgar 8/9, Silverman de 3 y Capurro de 34.3 semanas con destino a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En la primera semana de vida tuvo hemorragia interventricular y requirió intubación endotraqueal durante tres días. Se tomó cariotipo que se reportó normal, 46XY. Por evolución satisfactoria, ingresó a la unidad de cuidados intermedios a las ocho semanas postcesárea (que corresponden a 42.5 semanas para el recién nacido), sin oxígeno complementario y con peso de 1,600 gramos, tolerando la vía oral con succión activa.

El estudio de patología reveló varias áreas de isquemia en cotiledones y depósitos de fibrina en algunos espacios intervellosos.

El lactante menor egresó del Instituto Nacional de Perinatología a las 43.3 semanas con los diagnósticos de enfermedad pulmonar crónica leve y con peso de 1,840 gramos, completó su esquema de vacunación y se alimenta con leche fortificada. La última valoración de seguimiento pediátrico fue en mayo del 2006, cuando pesó 5,430 g y midió 53 cm, manifestó hipotrofia generalizada pero con evolución neurológica normal hasta el momento.

DISCUSIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino ocurre, por lo general, en la gestación tardía. En algunos casos nacen infantes sanos, pero en 20% de los casos, aproximadamente, puede haber muerte fetal o nacimiento anterior a las 32 semanas de gestación, necesitar hospitalización a largo plazo en terapia intensiva o tener daños neurológicos a largo plazo. El daño trombótico placentario, que se expresa como isquemia útero-placentaria e infartos vellosos, es característica común observada en las formas graves de esta enfermedad. Estudios de casos y controles sugieren que la trombofilia congénita o adquirida es más frecuente en las pacientes con enfermedad temprana. Los datos más recientes encontraron relación entre la trombofilia materna y las complicaciones en el embarazo, especialmente en mujeres no caucásicas.²

El tratamiento en futuros embarazos es incierto porque la mayoría de las mujeres tiene estudios trombofílicos normales, a pesar de cursar con afección isquémica o trombótica placentaria. El crecimiento fetal después de las 26 semanas depende, sobre todo, del desarrollo placentario. El embarazo con insuficiencia

placentaria grave exhibe anomalías en el flujo Doppler de la arteria umbilical y arteria uterina que derivan en muerte perinatal o en parto pretérmino iatrogénico por interrupción abdominal. La histopatología detallada demuestra isquemia uteroplacentaria, con exceso de depósitos de fibrina intervellosa e infartos de los cotiledones placentarios.

La identificación temprana de tales embarazos es importante para remitir oportunamente a la paciente a un centro hospitalario perinatal de tercer nivel, como el Instituto Nacional de Perinatología. En este hospital y en el servicio adecuado, como el departamento de medicina materno-fetal, puede evaluarse el perfil Doppler completo y disminuirse en alguna medida la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de algunas mediciones Doppler, como la de la arteria uterina.

En un estudio realizado por Alkazaleh y Viero, en el hospital de Toronto, Canadá, se consiguieron resultados exitosos con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular subcutánea, en pacientes en quienes se detectó disfunción placentaria grave en el segundo trimestre, por características ultrasonográficas a pesar de su perfil trombofílico normal. Este estudio se basó en el razonamiento de disminuir los depósitos de fibrina que, se sospechó, ocupaban el espacio intervelloso por imágenes placentarias de áreas de infartos, y por datos de insuficiencia placentaria con flujo Doppler alterado. Así mismo, las pacientes recibieron bajas dosis de aspirina y vitamínicos antioxidantes.³

En estudios previos se reportó que la afección del genotipo DD para la enzima convertidora de angiotensina puede ocasionar desenlaces adversos en la gestación, tanto en el flujo placentario como en el flujo sanguíneo umbilical, en pacientes con antecedentes de preeclampsia y con trombofilia excluida, tal como lo manifestó nuestra paciente.⁴

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es decisiva en episodios hemostáticos e inflamatorios relacionados con preeclampsia, además, modula el tono vascular y la proliferación de las células del músculo liso. Una investigación (Mello y col. 2004) referente a los efectos de la administración perinatal del HBPM y relacionada con el flujo placentario en pacientes sanas embarazadas pero con antecedente de preeclampsia, en quienes un probable genotipo

DD para enzima convertidora de angiotensina pueda predisponer la oclusión vascular en ausencia de otros factores trombofílicos, hizo evidente la disminución del riesgo de tener preeclampsia (74.1 %) y en la restricción del crecimiento (77.5 %). Ante la restricción del crecimiento intrauterino grave, de causa no identificada, se inició este tratamiento con la finalidad de corregir, en lo posible, la perfusión útero-placentaria y mejorar el pronóstico del feto.⁴

Hasta ahora no se ha demostrado (por una gran revisión de Cochrane) que los complementos alimenticios sean un tratamiento estándar para la restricción del crecimiento intrauterino; sin embargo, algunos complementos como la L-carnitina pueden contribuir a mejorar el pronóstico fetal al disminuir su morbilidad neonatal.⁵ La L-carnitina es un ácido amino trimetilado, similar a la colina, que funciona como cofactor para la transformación de los ácidos grasos libres de cadena larga en acilcarnitina y su subsecuente transporte dentro de la matriz mitocondrial, para regular la beta oxidación y la producción de energía celular.⁶ Una combinación de L-carnitina (4 gramos al día) y betametasona en periodo prenatal reduce la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad en recién nacidos prematuros, sobre todo por el efecto demostrado ampliamente en los receptores de glucocorticoides que modulan, además, algunas respuestas inmunológicas.⁷ En la placenta humana se encuentran transportadores específicos para esta cofactor que se reconocen como OCTN2. Por ello se utilizó en la paciente, en vista de que se esperaba un nacimiento prematuro.^{8,9,10}

Este caso sólo representa una propuesta de tratamiento agresivo para fetos gravemente afectados, con retraso en el crecimiento intrauterino, en donde nuestra alternativa es ser espectadores de la muerte de un feto o de intentar "algo" que permita prolongar su gestación y dar esquemas de maduración pulmonar y que ofrezca la posibilidad de un pronóstico al feto y a los padres. En este caso, el tratamiento contribuyó a que el feto en sólo cinco semanas duplicara el peso que adquirió en 29, se logró llevar a una edad gestacional en la que el feto, a pesar de la prematuridad, el bajo peso y todas las secuelas que podrían participar en esto, fue viable y continúa en seguimiento pediátrico con evolución favorable.

REFERENCIAS

1. Tan T, Yeo G. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:135-42.
2. Maulik D. Fetal growth restriction: The etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:228-35.
3. Alkazaleh F, Viero S, Simchen M, Walker M, et al. Ultrasound diagnosis of severe thrombotic placental damage in the second trimester: an observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:472-76.
4. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello Ch. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005;45:86-91.
5. Bach AC. L-carnitine. *Alt Med Rev* 2005;10:42-49.
6. Kurz C, Arbeiter K, Obermair A, et al. L-Carnitine-betamethasone combination therapy *versus* betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993;197:215-19.
7. O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002;109:622-6.
8. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, et al. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:477-82.
9. Alesci S, De Martino MU, Mirani M, Benvenga S, et al. L-carnitine: a nutritional modulator of glucocorticoid receptor functions. *FASEB J* 2003;17:1553-5.
10. Grube M, Schwabedissen HM, Draber K, Präger D, et al. Expression, localization, and function of the carnitine transporter OCTN2 in human placenta. *DMD* 2004;33:31-7.

Manual de maniobras y procedimientos en obstetricia

400 pág. 244 ilustr. 13.75 x 21 cm. Espiral. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-52099

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

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

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

Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología, 9ª ed.

1 104 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta dura. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-4709-5

AUTOR: SCOTT, J. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah.

Reconocido a nivel internacional como uno de los libros más importantes dentro del estudio de la ginecología y obstetricia, el llamado "Danforth" en esta nueva edición ofrece la conjunción entre la tradición del conocimiento y los últimos avances en esta materia, ya que incluye la revisión cuidadosa de los contenidos de cada capítulo, con el fin de continuar manteniéndose como libro de texto práctico y útil en la clínica.

Además, ofrece una revisión práctica y manejable al cubrir los temas de la obstetricia y ginecología en un solo volumen e incluyendo para una consulta rápida resúmenes puntuales colocados convenientemente al final de cada capítulo.

Los conceptos de ciencias básicas se han incluido en capítulos pertinentes y más orientados a la clínica con miras a cubrir esa parte clínica indispensable para todos los trabajadores del área de la salud que requieren adecuar el entorno disciplinario del estudio al devenir cotidiano de la atención médica.



Diagnóstico y frecuencia de cardiopatía fetal mediante ecocardiografía en embarazos con factores de alto riesgo*

Juan Carlos Hinojosa Cruz,** Raúl San Luis Miranda,*** María Guadalupe Veloz Martínez,** Edgardo Puello Tamara,* Laura Guadalupe Arias Monroy,*** Abel Barra Urrutia,** Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara,** Guadalupe del Ángel G,** Gladis Alicia Gutiérrez González,** Rosa Alicia Ramos García,** Isela Santos Vera**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: las cardiopatías en el feto son cada vez más frecuentes. Las cardiopatías forman parte de los defectos al nacimiento y, por lo tanto, son afecciones que se manifiestan en etapas tempranas de la gestación. El diagnóstico o detección temprana de anomalías estructurales y funcionales del corazón permite al obstetra y al cardiólogo programar el tratamiento y vigilancia prenatal y postnatal en forma oportuna con la finalidad de prevenir las complicaciones.

Objetivo: determinar los tipos y frecuencias de cardiopatías en embarazos con factores de alto riesgo.

Pacientes y método: serie de casos, observacional, descriptivo, retroprolectivo. De enero del 2003 a junio del 2006 se realizaron ecocardiogramas fetales (EF) en pacientes con más de 15 semanas de embarazo y con factores de alto riesgo. Se realizó la valoración cardiovascular al nacimiento. El análisis se efectuó por medio de estadística descriptiva.

Resultados: el promedio de edad materna fue de 27.3 ± 6.8 años, edad gestacional de 31 ± 5 semanas. Se realizaron 275 ecocardiogramas fetales (EF) en 208 pacientes. En 156 se realizó un ecocardiograma fetal, en 37 dos y en 15 tres. Los factores de riesgo de envío a la unidad médica de alta especialidad fueron: anomalías detectadas por el ultrasonido obstétrico (35.1%), taquicardias-bradicardias-arritmias (29.8%), probables anomalías cromosómicas (13.9%), oligo ó polihidramnios (4.8%), antecedentes familiares de cardiopatías congénitas (3.8%), otros (12.6%). Se diagnosticó cardiopatía por ecocardiograma fetal en 55 pacientes (26.4%) tipo: ventrículo único (n=5), ventrículo derecho hipoplásico (n=3), ventrículo izquierdo hipoplásico (n=4), bloqueo auriculoventricular completo congénito (n=1), Ebstein y displasia de la válvula tricúspide y mitral (n=12), tumor (n=5), *ectopia cordis* (n=2), canal auriculoventricular (=1), taquicardia supraventricular (n=4), extrasístole supraventricular (n=3) y otros. Se confirmó el diagnóstico al nacimiento en 99.5% de los casos. Se inició el tratamiento *in utero* para arritmia e insuficiencia cardíaca en 19 pacientes. Quienes nacieron con cardiopatías de alto riesgo se valoraron al comienzo con tratamiento cardiológico especializado. Se solicitó su traslado al servicio de cardiología pediátrica.

Conclusiones: la frecuencia de cardiopatía fetal en pacientes con factores de alto riesgo es del 25.4%. En estas pacientes el ecocardiograma fetal (prenatal y postnatal) permite programar el tratamiento obstétrico y cardiológico adecuados e informar a los familiares.

Palabras clave: cardiopatía fetal, diagnóstico, frecuencia, ecocardiografía.

ABSTRACT

Background: Fetal heart diseases are increasingly frequent. These are part of birth defects and, therefore, appear in early phases of the gestation. Diagnosis or early detection of functional and structural abnormalities of the heart allows to the obstetrician and the pediatric cardiologist to plan, in a timely manner, the treatment and prenatal and postnatal monitoring with the purpose of preventing complications.

Objective: To determine the types and frequencies of heart diseases in pregnancies with high-risk factors.

Patients and method: It was analyzed an observational, descriptive and retroprolective series of cases. From January 2003 to June 2006, fetal echocardiograms were made in women with pregnancies longer than 15 weeks and with high-risk factors. At childbirth was made a cardiovascular evaluation. Analysis was carried out through descriptive statistics.

Results: maternal age average was of 27.3 ± 6.8 years; gestational age was of 31 ± 5 weeks. In total, there were carried out 275 fetal echocardiograms (FE) in 208 patients; in 56 of them, was made one fetal ecocardiogram, two in 37 and three in 15. Risk factors of reference to the specialized medical unit were: abnormalities detected through obstetrical ultrasound (35.1%), tachycardia-bradycardia-arrhythmia (29.8%), probable chromosomic anomalies (13.9%), oligohydramnios or polyhydramnios (4.8%), familiar antecedents of congenital heart diseases (3.8%), others (12.6%). Heart disease was diagnosed by fetal echocardiogram in 55 patient (26.4%): unique ventricle (n=5), hypoplastic right ventricle (n=3), hypoplastic left ventricle (n=4), congenital complete heart block (n=1), Ebstein and dysplasia of the mitral and tricuspid valves (n=12), tumor (n=5), *ectopia cordis* (n=2), auriculoventricular channel (=1), supraventricular tachycardia (n=4), supraventricular extrasystole (n=3) and other. Diagnosis was confirmed at childbirth in 99.5% of the cases. The treatment was initiated in uterus for arrhythmia and cardiac insufficiency in 19 patients. The patients with high-risk cardiopathy (at birth) were evaluated at beginning through specialized cardiological treatment and then they were transferred to the service of pediatric cardiology.

Conclusions: Frequency of fetal heart diseases in patients with high-risk factors is of 25.4%. In these patients, the fetal echocardiogram (prenatal and postnatal) allows planning the optimal cardiological and obstetric treatment as well as to inform to the relatives.

Keywords: fetal heart disease, diagnosis, frequency, echocardiography.

RÉSUMÉ

Antécédents : les cardiopathies dans le fœtus sont chaque fois plus fréquentes. Les cardiopathies font partie des défauts à la naissance et, donc, elles sont des conditions manifestées dans des étapes précoces de la gestation. Le diagnostic ou détection précoce d'anomalies structurales et fonctionnelles du cœur permet à l'obstétricien et au cardiologue pédiatrique de programmer le traitement et le suivi prénatal et postnatal de façon opportune dans le but de prévenir les complications.

Objectif : faire la détermination des types et fréquences de cardiopathies dans des grossesses avec facteurs à haut risque.

Patients et méthode : série de cas, observationnelle, descriptive, rétroproactive. De janvier 2003 à juin 2006 on a réalisé des échocardiogrammes fœtaux (EF) chez des patientes en état de grossesse de plus de 15 semaines de gestation et avec des facteurs à haut risque. On a fait la valorisation cardiovasculaire à la naissance. Analyse au moyen de statistique descriptive.

Résultats : la moyenne d'âge maternel a été de 27.3 ± 6.8 ans, âge gestationnel de 31 ± 5 semaines. On a réalisé 275 échocardiogrammes fœtaux (EF) dans 208 patientes. En 156 on a réalisé un échocardiogramme fœtal, en 37 deux et en 15 trois. Les facteurs de risque d'envoi à l'unité médicale de haute spécialité ont été : anomalies détectées par l'ultrason obstétrique (35.1%), tachycardies-bradycardies-arythmies (29.8%), probables anomalies chromosomiques (13.9%), oligo ou poly-hydramnios (4.8%), antécédents familiaux de cardiopathies congénitales (3.8%), autres (12.6%). On a diagnostiqué cardiopathie par échocardiogramme fœtal dans 55 patients (26.4%) type : ventricule unique (n=5), ventricule droit hypoplasique (n=3), ventricule gauche hypoplasique (n=4), blocus auriculo-ventriculaire complet congénital (n=1), Ebstein et dysplasie de la valvule tricuspide et mitrale (n=12), tumeur (n=5), ectopia cordis (n=2), canal auriculo-ventriculaire (n=1), tachycardie supra ventriculaire (n=4), extrasystole supra ventriculaire (n=3) et d'autres. On a confirmé le diagnostic à la naissance dans 99.5% des cas. On a commencé le traitement *in utero* pour arythmie et insuffisance cardiaque chez 19 patients. Les porteurs de cardiopathies à haut risque (à la naissance) ont été valorisés au début avec traitement cardiologique spécialisé. On a demandé leur transfert au service de cardiologie pédiatrique.

Conclusions : la fréquence de cardiopathie fœtale dans des patientes avec des facteurs à haut risque est de 25.4%. Dans ces patientes, l'échocardiogramme fœtal (prénatal et postnatal) permet de programmer le traitement obstétrique et cardiologique adéquat et de renseigner la famille.

Mots-clé : cardiopathie fœtale, diagnostic, fréquence, échocardiographie.

RESUMO

Antecedentes: as cardiopatias no feto têm cada vez maior frequência. As cardiopatias fazem parte dos defectos ao nascimento e pelo tanto, são condições que se manifestam nas primeiras etapas da gestação. O diagnóstico ou detecção antecipada das abnormalidades estruturais e funcionais do coração, permite tanto ao obstetra quanto ao cardiologista pediatra programar o tratamento e acompanhamento pré e pos-natal de maneira oportuna com o objetivo de prever as complicações.

Objetivo: determinar os tipos e frequências de cardiopatias em gravidezes com fatores de alto risco.

Pacientes e método: Série de casos, observacional, descritivo, retrospectivo. De janeiro a junho do 2006 realizaram-se ecocardiogramas fetais (EF) em pacientes grávidas com mais de 15 semanas de gestação e com fatores de alto risco. Realizou-se a valoração cardiovascular ao nascimento. Análise mediante estatística descritiva.

Resultados: o promedio de vida materna foi de $27,3 \pm 6,8$ anos, idade gestacional de 31 ± 5 semanas. 275 ecocardiogramas fetais foram feitos (EF) em 208 pacientes. Em 156 realizou-se um ecocardiograma fetal, dois em 37 e 15 em três. Os fatores de risco de envio à unidade médica de alta especialidade foram: abnormalidades detectadas pelo ultrassom obstétrico (35,1%), taquicardias-bradicardias-arritmias (29,8%), prováveis anomalias cromosômicas (13,9%), oligo ou polihidrâmnios (4,8%), antecedentes familiares de cardiopatias congênitas (3,8%), outros (12,6%). Diagnosticou-se cardiopatia por ecocardiograma fetal em 55 pacientes (26,4%) tipo: ventrículo único (n=5), ventrículo diereito hipoplásico (n=3), ventrículo esquerdo hipoplásico (n=4), bloqueio auriculoventricular completo congênito (n=1), Ebstein e displasia da válvula tricúspide e mitral (n=12), tumor (n=5), *ectopia cordis* (n=2), canal auriculoventricular (=1), taquicardia supra-ventricular (n=4), extrasístole supraventricular (n=3) e outros. Confirmou-se o diagnóstico ao nascimento no 99,5% dos casos. Começou-se o tratamento *in útero* para arritmia e insuficiência cardíaca em 19 pacientes. Os portadores de cardiopatias de alto risco (ao nascimento) valoraram-se ao começo com tratamento cardiológico especializado. Pediu-se o seu deslocamento ao serviço de cardiologia pediátrica.

Conclusões: a frequência de cardiopatia fetal em pacientes com fatores de alto risco é do 25,4%. Nestas pacientes o ecocardiograma fetal pré e pos-natal) permite programar o tratamento obstétrico e cardiológico adequado e informar aos parentes.

Palavras chave: cardiopatia fetal, diagnóstico, frequência, ecocardiografia.

* Este trabajo obtuvo el tercer lugar del Premio Dr. Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, Centro Médico La Raza. Dirección de Educación e Investigación en Salud. Servicio de Perinatología-Medicina Materno Fetal. Servicio de Neonatología.

*** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico La Raza, Servicio de Cardiología Pediátrica, Servicio de Hemodinamia.

Correspondencia: Dr. Raúl San Luis Miranda. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico La Raza Dr. Gaudencio González Garza, Servicio de Hemodinámica. Calzada Vallejo s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. Tel: 1054-3335 y 5039-2666.

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

El propósito de la vigilancia y tratamiento obstétrico perinatal es asegurar el bienestar fetal. Las cardiopatías fetales son cada vez más frecuentes,¹ se relacionan de manera directa con diversos factores que alteran el desarrollo fetal y ocasionan elevada morbilidad y mortalidad perinatal.² Las cardiopatías forman parte de los defectos al nacimiento y, por lo tanto, se padecen desde etapas tempranas de la gestación y evolucionan durante la misma. Al momento de nacer se manifiestan en forma notoria o latente e interfieren con el proceso de adaptación a la vida extrauterina, por lo cual incrementan el riesgo de muerte perinatal. Son causa de importantes alteraciones psicológicas-emocionales y sociales que involucran a toda la familia.³ El diagnóstico o detección temprana de las anomalías estructurales y funcionales del corazón permite programar de manera oportuna el tratamiento y la vigilancia prenatal y postnatal por el obstetra y el cardiólogo con la finalidad de prevenir las complicaciones, proporcionar información, asesoría y aliento a los familiares, ante la compleja incertidumbre relacionada con el diagnóstico prenatal de las alteraciones cardiovasculares. Los siguientes son conceptos importantes relacionados con las cardiopatías congénitas:

- En la actualidad la incidencia de cardiopatía congénita en neonatos vivos es de 5 a 11 por 1,000 nacimientos.
- Se estima que la tasa de natalidad de este tipo de defectos en el área metropolitana de la Ciudad de México es de al menos 7,500 casos nuevos al año.^{4,5,6}
- La incidencia de cardiopatía congénita en mortinatos es 10 veces más frecuente; en los abortos es del 22 al 42%.⁷
- Se han descrito hasta 70% de alteraciones cardíacas en hijos de madres alcohólicas.⁸
- La administración de fenitoína y trimetadiona eleva 30% las posibilidades de malformaciones (cardiopatía congénita).⁹
- La diabetes insulina dependiente produce alteraciones congénitas mayores (11.1%). La diabetes mellitus incrementa tres a cinco veces el riesgo de éstas y cuando se determina Hb glucosilada (A1c mayor o igual al 8%) las lesiones más frecuentes son la cardiomiopatía hipertrófica y la transposición de grandes vasos.¹⁰

- Las alteraciones cromosómicas ocurren en 23 al 56% en las cardiopatías congénitas.¹¹⁻¹³

- Las pacientes con fenilcetonuria que muestran concentraciones de fenilalanina mayores de 600 µM/L en las primeras ocho semanas de gestación se relacionan en 14% con tetralogía de Fallot, estenosis valvular aórtica, ventrículo izquierdo hipoplásico y comunicación interventricular.

- Los procesos infecciosos virales (como la rubéola) se relacionan durante toda la gestación (principalmente, las primeras 20 semanas), con persistencia del conducto arterioso, estenosis de las ramas de la arteria pulmonar y miocardiopatías.

- Las enfermedades autoinmunitarias (principalmente el lupus eritematoso sistémico; anti Ro) muestran riesgo elevado de manifestar bloqueo auriculoventricular, cardiomiopatías y fibroelastosis. El bloqueo auriculoventricular ocurre por el paso de anticuerpos maternos durante las semanas 14 a 16 de gestación y la alteración del ritmo se manifiesta de forma notoria en la semana 25.

- El riesgo de recurrencia de trisomía 21 clásica (no disyunción) es del 1%; sin embargo, si la madre tiene una translocación robertsoniana, el riesgo aumenta 10% y si son ambos se incrementa 100%. En defectos monogénicos (como el síndrome de Noonan) el riesgo de recurrencia de alteraciones cardíacas para hermanos es del 25 al 50%.

- Los antecedentes familiares (padres, hermanos) de cardiopatía congénita aumentan la incidencia del 1.8 al 9.7%.^{13,14}

- El onfalocele se relaciona en 30% con anomalías cromosómicas y defectos cardíacos del tipo tetralogía de Fallot, comunicación interventricular, canal auriculoventricular, hernia diafragmática con síndrome de heterotaxia y ventrículo único.

En la actualidad se describen factores de riesgo identificados que obligan al estudio completo prenatal temprano para detectar lesiones estructurales y funcionales del corazón fetal.¹⁵⁻¹⁸ A continuación se mencionan dichos factores y las indicaciones para realizar o solicitar el ecocardiograma fetal.¹⁹⁻²²

Factores obstétricos y fetales

Arritmia cardíaca u otra alteración del ritmo cardíaco fetal.

Coexistencia o sospecha de anormalidades estructurales cardíacas (anormalidades cardíacas detectadas por ultrasonido obstétrico de rutina).

Polihidramnios.

Oligohidramnios.

Retraso de crecimiento intrauterino.

Diagnóstico de probable genopatía.

Síndrome dismórfico o malformación extracardíaca.

Factores maternos

Antecedentes de:

Cardiopatía congénita en el padre, la madre o el producto previo.

Alteraciones genéticas o cromosómicas en productos previos.

Dos o más abortos (aunque no hayan sido consecutivos).

Pérdida fetal temprana (en los dos últimos embarazos que terminaron en óbito antes de las 28 semanas).

Pérdida avanzada en una o más ocasiones (después de las 28 semanas).

Muerte súbita neonatal temprana.

Adolescentes menores de 18 años al concebir.

Mujeres añosas con más de 35 años al concebir.

Diabetes gestacional o diabetes tipos 1 ó 2.

Trastornos hereditarios (cromosomopatías y genopatías).

Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido.

Alcoholismo - toxicomanías.

Rubéola (actual) o virosis grave.

Exposición a fármacos (antidepresivos), radiación durante el primer trimestre.

Se ha concluido que los factores de riesgo determinan o propician mayor probabilidad de manifestar una malformación estructural o funcional en el feto y, por lo tanto, se incrementa la morbilidad y mortalidad perinatal.

En la actualidad la incidencia de malformaciones estructurales o funcionales cardíacas fetales es muy frecuente. La mayor incidencia ocurre en pacientes con antecedentes, por lo cual es obligada la búsqueda intencionada de lesiones mediante el ecocardiograma fetal.

En 1993 la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia y el Instituto de Ultrasonografía determinaron que en la valoración con ultrasonido de rutina es necesaria la proyección de las cuatro cámaras y el eje corto para el diagnóstico temprano de malformaciones cardiovasculares fetales (cardiopatía) y ante cualquier anormalidad o duda debe solicitarse el ecocardiograma. Investigaciones recientes en centros especializados para la población de alto riesgo han demostrado que el diagnóstico antenatal de malformaciones cardíacas tiene sensibilidad y especificidad del 70 al 100% de morbilidad y mortalidad.

Hasta hoy, las cardiopatías como parte de los defectos congénitos al nacimiento son un problema de salud en México y la incidencia se incrementa a diario. La Secretaría de Salud Pública estableció el 31 octubre del 2001 en el "Proyecto de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-034-SSA2-2000, para la prevención y control de los defectos al nacimiento" que:

I. En todas las mujeres con alto riesgo de engendrar hijos con defectos al nacimiento, se utilizarán todos los procedimientos disponibles, a fin de realizar el diagnóstico adecuado y oportuno, o establecer medidas de control específicas.

II. Se considerarán los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de los defectos cardiovasculares:

- Edad materna menor de 20 años o mayor de 35
- Edad paterna mayor de 45 años
- Prematurez
- Deficiencia de folatos
- Consanguinidad
- Tabaquismo, alcoholismo o ambos
- Uso de fármacos nocivos durante el embarazo
- Toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes (TORCH)
- Fertilizantes y plaguicidas
- Hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía
- Padres con alteración cromosómica balanceada
- Embarazo múltiple
- Diabetes mellitus

Se establece que: "Los casos con defectos cardiovasculares serán enviados para valoración cardiológica especializada."

“Los casos diagnosticados ingresarán a programas terapéuticos especializados tempranos.”

En el documento oficial se incluyen los principales factores susceptibles del diagnóstico prenatal, así como las medidas prioritarias de prevención, control y efecto epidemiológico en la tasa de morbilidad y mortalidad perinatal. Por lo tanto, esta norma es de vigilancia obligatoria para el personal del área de la salud reproductiva de las instituciones públicas, sociales y privadas (Sistema Nacional de Salud)."

El diagnóstico o detección temprana de anomalías estructurales y funcionales del corazón permite programar el tratamiento y vigilancia prenatal y postnatal por el obstetra, el neonatólogo y el cardiólogo pediatra en forma oportuna. Esto permite anticiparse a diversos eventos, proporcionar información, asesoría y aliento a los familiares ante la complejidad e incertidumbre relacionada con el diagnóstico prenatal de alteraciones cardiovasculares. La detección prenatal de las cardiopatías congénitas proporciona mejor pronóstico e influye de manera directa en menor mortalidad y mejor tratamiento obstétrico perinatal.

El conocimiento de este problema ha llevado a la creación de unidades de cardiología fetal en los centros de obstetricia y perinatología del primer mundo. La integración de grupos multidisciplinarios tiene la finalidad de proporcionar el diagnóstico prenatal oportuno para disminuir el índice de morbilidad y mortalidad fetal. Estos proyectos iniciaron las bases para la creación de la Unidad de Cardiología Fetal (la primera en nuestra institución), con la misma finalidad y alto nivel obstétrico y perinatológico para los derechohabientes del norte del área metropolitana de la Ciudad de México, de acuerdo con lo estipulado en la Norma Oficial de la Secretaría de Salud y las normas internacionales.

Las primeras imágenes del corazón fetal se obtuvieron en 1970 por ultrasonido (modo M).^{24,25} En la actualidad y con ayuda de la tecnología, la ecocardiografía fetal se realiza con sistemas de alta resolución y transductores de alta frecuencia (de 3 a 8 mHz) de tipo bidimensional, Doppler a color y transductores sectoriales. Las imágenes bidimensionales del corazón fetal pueden obtenerse a partir de la séptima semana de gestación. El momento óptimo para la valoración electiva completa va desde la semana 16

hasta la 22 de gestación. La mayor parte de las investigaciones mencionan éxito del 90 al 95% cuando se realizan desde la semana 18 hasta la 26; sin embargo, los estudios pueden efectuarse en gestaciones muy avanzadas.^{26,27}

OBJETIVO

Determinar los tipos de cardiopatía y su frecuencia en embarazos con factores de alto riesgo. Serie de casos, observacional, descriptivo, prospectivo, retrolectivo y prolectivo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizaron ecocardiogramas fetales a pacientes con embarazos mayores a 15 semanas de gestación y con factores positivos de alto riesgo (previa información y autorización de la paciente). El periodo de estudio fue de enero del 2003 a junio del 2006 en el servicio de perinatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3 del Centro Médico Nacional La Raza de la Ciudad de México. El hospital es un centro de atención de tercer nivel, localizado en la región norte de la Ciudad de México. Es centro de referencia de varias unidades médicas de segundo nivel, el cual tiene población aproximada (área de referencia) de 2.5 a 3 millones de mujeres jóvenes en edad fértil. Se atienden aproximadamente 4 mil nacimientos al año de mujeres con embarazos de alto riesgo.

Es importante mencionar las definiciones aplicadas en este estudio, de acuerdo con el diccionario de la Real Academia Española. *a) cardiopatía:* alteración o anomalía estructural y funcional (hemodinámica) del corazón o de los grandes vasos. La descripción de cardiopatía de alto, moderado y bajo riesgo se basa en la descripción de Allan y Hornberger;²⁸ *b) factor:* elemento, causa; *c) riesgo:* probabilidad de daño, lesión o pérdida, contingencia o proximidad de un daño; *d) alto* tiene varias acepciones y las más adecuadas para el tema son: grave y enorme; de la combinación de estas dos definiciones se puede concluir que "riesgo alto" es, de manera obligada, el aumento significativo o probabilidad grave. Por lo tanto, los factores de alto riesgo en la mujer embarazada determinan o propician mayor

probabilidad de manifestar malformaciones estructurales y funcionales del corazón fetal que incrementan la morbilidad y mortalidad perinatal. Se considerarán los siguientes factores de riesgo para el desarrollo y manifestación de defectos cardiovasculares:

Factores obstétricos y fetales

Arritmia cardíaca u otra alteración del ritmo cardíaco fetal, coexistencia o sospecha de anomalías estructurales cardíacas o anomalías extracardíacas al momento del ultrasonido obstétrico de rutina. Polihidramnios u oligohidramnios. Retraso del crecimiento. Diagnóstico de probable genopatía o síndrome dismórfico.

Factores maternos

Antecedentes de: cardiopatía congénita en el padre, la madre o el hijo previo. Alteraciones genéticas o cromosómicas en hijos previos. Dos o más abortos (aunque no hayan sido consecutivos). Pérdida fetal temprana (los dos últimos embarazos terminaron en óbito antes de las 28 semanas). Pérdida avanzada en una o más ocasiones (después de las 28 semanas de gestación). Muerte súbita neonatal temprana. Adolescentes menores de dieciocho años al concebir. Mujeres adultas con más de 35 años al concebir.

- Diabetes gestacional o diabetes tipos 1 ó 2 descompensadas.
- Alteraciones hereditarias (cromosomopatías y genopatías).
- Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido.
- Alcoholismo, toxicomanías.
- Rubéola (actual) o virosis agudas.
- Exposición a fármacos (antidepresivos), radiación durante el primer trimestre u otros tóxicos

Las pacientes analizadas fueron del área de hospitalización y consulta externa con base en los factores de riesgo mencionados. El ecocardiograma se realizó con ultrasonografía (ALOKA) modo M-B Doppler pulsado con transductor lineal y sectorial de 3.5 y 5 mHz y Hewlett Packard 5500 M-B Doppler a color. Cada estudio se programó para realizarse en lapsos de 40 minutos (máximo). Se programó una segunda sesión de no efectuarse de manera satisfactoria el es-

tudio. El ecocardiograma fetal incluyó la valoración detallada de la anatomía, la hemodinámica y el ritmo cardíaco con descripción precisa de malformaciones complejas. La necesidad de realizar ecocardiogramas fetales seriados se hizo con base en las siguientes indicaciones:

I. En caso de no lograr la visualización anatómica completa mediante las proyecciones establecidas (en las cuales influyó la posición fetal).

II. En casos de cardiopatías, alteraciones estructurales y funcionales se programó la valoración anatómica y hemodinámica continua (para vigilar el desarrollo estructural y de comportamiento hemodinámico).

III. Vigilancia del tratamiento médico fetal, eficacia – efectos secundarios.

IV. Arritmias detectadas con la vigilancia del comportamiento hemodinámico.

V. Antecedentes de producto previo con cardiopatía congénita de tipo: obstrucción izquierda o derecha.

VI. Feto de madre diabética no controlada con hipertrofia del septo ventricular.

Al nacimiento se realizaron las valoraciones de “cardiología pediátrica integral” para confirmar o descartar el diagnóstico (efectuado por la ecocardiografía fetal). En los casos de confirmación de cardiopatía congénita, los pacientes se trasladaron a la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza; servicio de cardiología pediátrica y cardiología intervencionista, donde se completó el estudio y tratamiento de los pacientes por el mismo grupo médico.

Se realizó el análisis estadístico por medio de frecuencias simples y descripción de características de la población.

RESULTADOS

De enero del 2003 a junio del 2006 se realizaron 275 ecocardiogramas fetales en 208 pacientes. El promedio de la edad materna fue de 27.3 ± 6.8 años (mínima 17, máxima 43) y la edad gestacional de 31 ± 5 semanas. En esta última variable 66% (n=137) de las pacientes estuvieron entre la semana 26 y 35 de embarazo, 15% (n=31) entre la 18 y 25 y con más de 36 semanas de

embarazo 19% (n=40). En 156 pacientes (75%) se realizó un ecocardiograma fetal, en 37 se realizaron dos y tres ecocardiogramas en 15 casos. Los factores de riesgo de envío a la unidad de alta especialidad para su evaluación fueron: taquicardia-bradicardia-arritmia (30%), alteración de las cuatro cámaras (en ultrasonido obstétrico de rutina, 35%), probable anomalía cromosómica-dismorfia (14%), antecedente familiar de cardiopatía congénita (4%), rubéola (2%), oligohidramnios o polihidramnios (5%), y otros factores (diabetes hidrops, derrame pleural, etc., 10%) (cuadro 1).

Cuadro 1. Factores de riesgo motivo de envío

Taquicardia-bradicardia-arritmia	30% n = 63
Ultrasonografía anormal de las cuatro cámaras	35% n = 73
Probable anomalía cromosómica, síndrome dismórfico o malformación extracardiaca	14% n = 30
Antecedente familiar de cardiopatía congénita	4% n = 8
Rubéola o virosis grave con rash cutáneo	2% n = 4
Oligohidramnios o polihidramnios	5% n = 10
Diabetes gestacional tipo 1 ó 2 descompensada.	5% n = 10
Hidrops-derrames pleurales-lupus eritematoso sistémico	5% n = 10

100% n=208

De los 208 ecocardiogramas se demostraron 31 casos (15%) de arritmias (cardiopatías de tipo funcional) distribuidos de la siguiente manera:

- En 22 pacientes (71%) se diagnosticaron extrasístoles supraventriculares aisladas y contracciones auriculares prematuras aisladas (figura 1), sin anomalías estructurales y funcionales del corazón. Éstas se consideraron funcionales como parte del desarrollo y maduración normal del sistema de conducción.

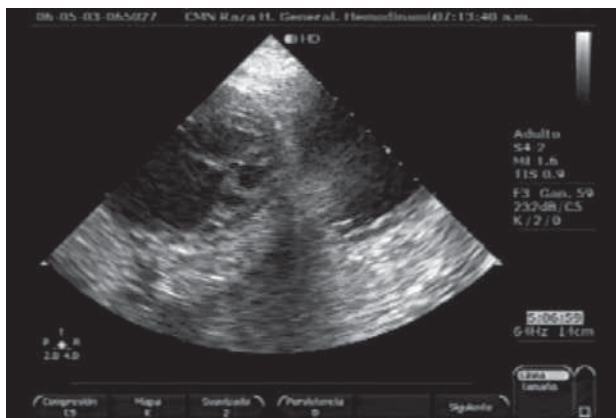


Figura 1. Ecocardiograma típico de paciente con extrasístole supraventricular aislada.

- Se registró taquicardia supraventricular en cuatro pacientes (13%). Las frecuencias cardíacas alcanzaron 220-280 latidos/min durante su registro, con patrón intermitente, no sostenido; en dos casos se observó la dilatación-crecimiento de la aurícula derecha y en uno del ventrículo derecho; en otro caso hubo derrame pericárdico ligero (3 mm). En estos pacientes el ecocardiograma fetal mostró corazón de estructura normal. Los pacientes se trataron con digoxina a dosis establecidas con buena reacción y llegaron a término.

- En tres pacientes (9.6%) se detectaron extrasístoles supraventriculares frecuentes, con variaciones de frecuencia cardíaca de 175 hasta 280 por minuto, sin datos de insuficiencia cardíaca fetal y con corazón estructuralmente normal. Se inició la administración de digoxina y persistió la arritmia en dos casos; sin embargo, llegaron a término sin datos de afectación hemodinámica pero persistió la arritmia postnatal.

- En un paciente (3.2%) se registró extrasístole ventricular aislada, corazón estructuralmente sano al nacimiento, registro basal y Holter de 24 h normal.

- Uno de los casos (3.2%), con 21 semanas de gestación, se envió a la unidad de alta especialidad por registrar frecuencia cardíaca de 100 por minuto. En ese momento el estudio mostró bradicardia sostenida, conducción 1:1, frecuencia cardíaca de 85 a 100 por minuto, sin alteración estructural y funcional aparente. Se ingresó a estudios seriados. En la semana 25 de la gestación registró 55 a 60 por minuto de frecuencia cardíaca y cardiomegalia ICT 0.31 a expensas de la aurícula derecha y el ventrículo derecho con datos de bloqueo auriculoventricular congénito completo (figura 2). Se inició la administración de salbutamol y esteroides. La gestación llegó a término y continuó con tratamiento cardiológico.

La arritmia fetal es cualquier irregularidad del ritmo cardíaco del feto que:

- No depende de contracciones uterinas.
- Ritmo persistente que rebasa los límites <100 y >160 por minuto.
- Las extrasístoles ocasionales no son necesariamente patológicas, sólo que ocurran en forma frecuente (1 en 10 latidos).
- Taquicardia es la frecuencia cardíaca mayor a 180 y hasta 200-220 latidos por minuto (a cualquier



Figura 2. Ecocardiograma que registra cardiomegalia a expensas de la aurícula derecha.

edad gestacional). La frecuencia cardiaca por arriba de 200 latidos por minuto se relaciona con taquicardias patológicas de origen cardiaco. En la frecuencia cardiaca inferior a 200 es necesario valorar otro estado de complicación fetal (infección, circular de cordón, insuficiencia placentaria, cierre prematuro del conducto arterioso).

a) Taquicardia sostenida: cuando se mantiene más de la mitad del tiempo de registro (riesgo potencial de hidrops fetal).

b) Taquicardia intermitente: menos de la mitad de las veces.

Bradicardia es la frecuencia cardiaca menor de 100 latidos por minuto. Puede ser sostenida y progresiva o estar en forma transitoria con periodos normales de desaceleración y relacionarse con la posición de la madre.

Se diagnosticó cardiopatía de tipo: alteración-malformación estructural en 47 (22.57%) de los 208 pacientes. En cuarenta y uno (87.25%) se detectaron cardiopatías de alto riesgo, tres de moderado y tres de bajo riesgo de morbilidad y mortalidad (cuadro 2). Las alteraciones con mayor frecuencia fueron: anomalía de Ebstein, displasia de la válvula tricúspide, ventrículo único, tumores y síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (figura 3-6). Éstas se confirmaron mediante ecocardiografía al nacimiento en 46 pacientes (97.8%). Se confirmó un solo caso "falso-positivo" al inicio del trabajo de parto. En una de las pacientes (de 31 semanas de gestación) se diagnosticó probable transposición de grandes

Cuadro 2. Tipo de cardiopatías

Riesgo alto	
Ventrículo único	5
Síndrome de ventrículo derecho hipoplásico	2
Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico	4
Anomalía de Ebstein	7
Displasia de la válvula tricúspide	4
Tumor	5
Ectopia cordis	2
Canal A-V+TGV	1
Tronco arterioso tipo 1	1
Miocardiopatía hipertrófica	3
Coartación de aorta	2
Conexión anómala total de venas pulmonares	1
Doble vía de salida de ventrículo derecho	2
Miocardiopatía hipertrófica del VD	1
Atresia mitral+CIV+vasos mal posición	1
Transposición de grandes vasos*	1
Riesgo moderado	
Estenosis aórtica	1
Comunicación interventricular	1
Bloqueo AV completo congénito**	1
Riesgo bajo	
Derrame pericardio***	3
Total	47

* Falso positivo.
** Paciente con bradicardia referido en arritmias.
*** Paciente con taquicardia supraventricular referido en arritmias.

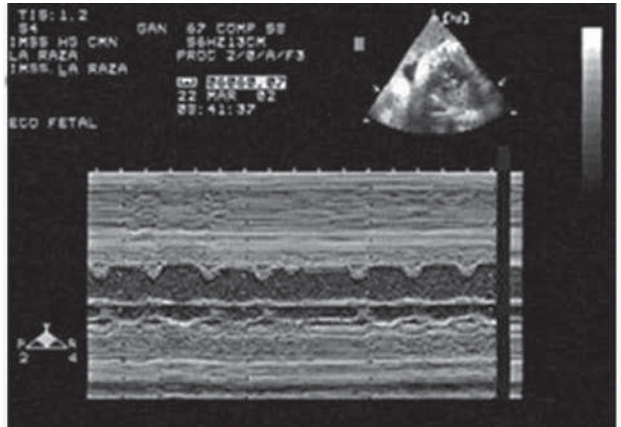


Figura 3. Anomalía de Ebstein.

vasos; al nacimiento, la valoración cardiológica mostró corazón estructuralmente normal.

Los pacientes con cardiopatías de alto riesgo (al nacimiento) se valoraron con tratamiento cardiológico y traslado a la unidad de alta especialidad durante las primeras 12 horas de vida.

El ecocardiograma fetal confirmó la cardiopatía estructural-funcional en 53 pacientes (25.4%) con fac-

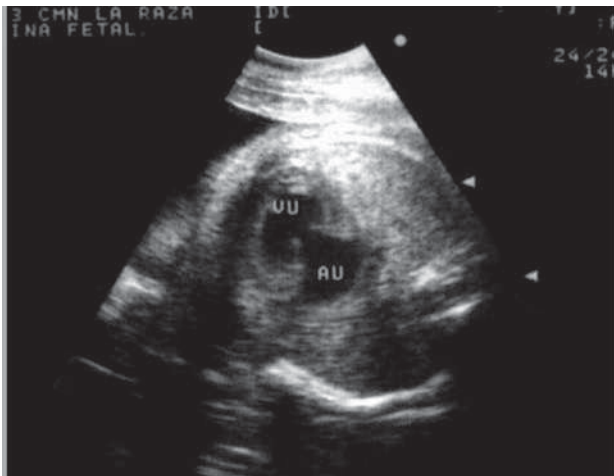


Figura 4. Displasia de la válvula tricúspide.

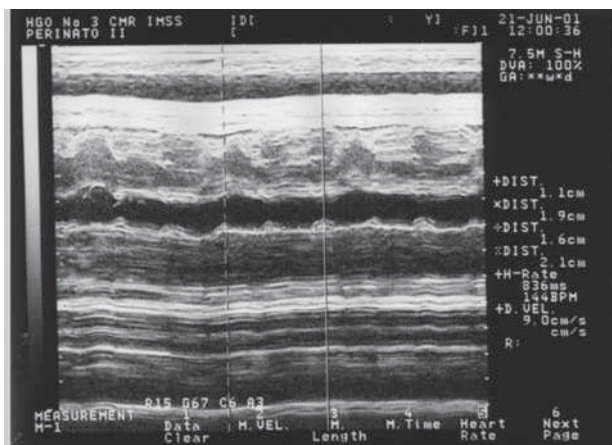


Figura 5. Ventrículo único.

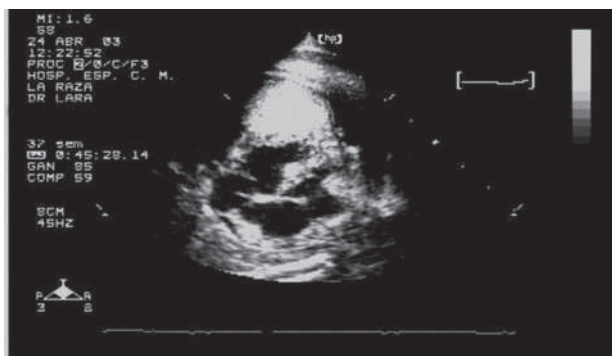


Figura 6. Tumores y síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

tores de alto riesgo. Éstos se relacionaron con síndrome dismórfico-genopatía en sólo cinco casos (9.4%), de los

cuales dos pacientes manifestaron la trisomía 13, dos la trisomía 21 y uno aneuploidía.

En 10 pacientes se inició el tratamiento (*in utero*) para insuficiencia cardíaca (4.8%) con digoxina a dosis establecidas (previa información y autorización de familiares). En estos casos no hubo complicaciones o efectos secundarios para la madre.

Fue necesario realizar el ecocardiograma fetal seriado en 52 (25%) casos. Las principales causas fueron la cardiopatía o alteración estructural y funcional (para valoraciones anatómicas) y la hemodinámica continua (para vigilar el desarrollo de las estructuras, comportamiento hemodinámico y vigilancia del tratamiento médico fetal), eficacia-efectos secundarios. Los 208 ecocardiogramas fetales demostraron 155 pacientes (74.6%) con corazón sano.

Las cardiopatías diagnosticadas *in utero* se valoraron al nacimiento. Se inició tratamiento especializado y traslado a la unidad de cardiología pediátrica para continuar con el mismo.

DISCUSIÓN

El propósito de la vigilancia obstétrica perinatal es asegurar el bienestar fetal. La ecocardiografía fetal permite el diagnóstico preciso de arritmias y malformaciones estructurales complejas del corazón en etapas tempranas del desarrollo (pacientes con antecedentes de factores de alto riesgo). La incidencia de cardiopatías congénitas en la población general se establece del 5 al 11%. Sin embargo, estos defectos son más frecuentes en la embarazada con factores de alto riesgo e incrementan la incidencia de padecer algún defecto cardiovascular estructural o funcional. A partir de 1980 se incrementó de manera progresiva el conocimiento de estos factores. Las enfermedades que incrementan el riesgo de cardiopatía en el feto incluyen: diabetes mellitus, fenilcetonuria, infección por rubéola, lupus eritematoso sistémico, antecedentes de producto previo (cardiopatía congénita tipo obstrucción a la vía de salida del ventrículo izquierdo), síndrome de Noonan, etc., con rangos del 15, 25, 50 y 70% según el caso.

En este estudio la incidencia de cardiopatías fue del 25.4% (n=208); las pacientes se enviaron para realizarles ecocardiograma fetal por la detección de una o varias alteraciones. En la actualidad se realiza

la exploración ecográfica en 60 al 100% de las mujeres embarazadas en el periodo antenatal. Este método permite la valoración de la edad gestacional, la viabilidad, el diagnóstico de embarazo múltiple, localización de la placenta, crecimiento-desarrollo intrauterino y detección de malformaciones fetales. La ecografía obstétrica, como método de vigilancia y detección de malformaciones fetales demuestra sensibilidad >85% y especificidad del 93 al 99.5%. La razón principal de envío a la unidad de alta especialidad fue por las anomalías detectadas en el ultrasonido obstétrico de rutina. Los motivos o causas de envío coincidieron con los reportes de Wheller²⁹ y otros autores.

En este estudio la edad gestacional (66% de los casos) se mantuvo por arriba de la semana 26 (31 ± 5); este resultado es elevado en comparación con otras series,³⁰⁻³⁴ las cuales reportan promedio de edad gestacional por debajo de 24 semanas. Esto puede deberse a que el ultrasonido obstétrico de rutina no se realiza a toda la población como método de vigilancia para la detección de malformaciones en el primer trimestre e inicio del segundo de la gestación y, en caso de efectuarlo, no cumple los estándares de calidad y seguridad diagnóstica o se realiza de forma tardía.

Las extrasístoles supraventriculares o contracciones auriculares prematuras constituyen 75% de las arritmias fetales, se relacionan con tejido foramidal aneurismático o lengüeta foramidal amplia redundante.³⁵⁻³⁶ La mayor parte desaparecen *in utero*; sin embargo, 1 al 2% muestran anomalías cardíacas estructurales o evolucionan a taquiarritmias sostenidas. De los pacientes con arritmias ($n=63$), se detectaron 31 casos (49%) con extrasístoles supraventriculares aisladas y 22 (71%) con contracciones auriculares. Éstas se consideraron alteraciones funcionales transitorias (como parte del desarrollo y maduración normal del sistema de conducción) con reportes similares a los de Kleinman.³⁷ Sólo 14% ($n=9$) tuvieron arritmias con significación clínica que ameritaron tratamiento y estudios seriados de ecocardiografía fetal. Sólo un caso se envió inicialmente por bradicardia; en la ecografía obstétrica de rutina y en el ecocardiograma fetal no se mostró otra anomalía relacionada y se integró al protocolo de ecocardiografía seriada. Cuatro semanas después registró datos característicos de bloqueo

auriculoventricular completo congénito. Por lo tanto, es importante realizar evaluaciones frecuentes para detectar anomalías cardíacas ya que no es posible hacerlo con una sola valoración durante una edad gestacional temprana.³⁸

La identificación del feto con alteración estructural del corazón es muy valiosa, principalmente en los casos con cardiopatías de alto riesgo, ya que el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal es elevado. La ecocardiografía fetal muestra, hasta hoy, gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico temprano de estas alteraciones. El cuadro 2 muestra los defectos detectados en este estudio, en el cual predominan los de alto riesgo (87%) y son similares a los reportes de otras investigaciones.³⁹ La ecocardiografía fetal o ecografía obstétrica de rutina permite detectar los defectos anatómicos del corazón (forma y dimensiones de cavidades cardíacas) y los flujos hemodinámicos. El ecocardiograma y el Doppler son de gran importancia porque facilitan la proyección de las cuatro cámaras y el eje corto.

La relación entre cardiopatías y el síndrome dismórfico o genopatía es muy alta;⁴⁰⁻⁴² sin embargo, sólo 9.4% de los 53 pacientes con cardiopatías estructurales y funcionales se relacionaron con genopatías. Estos defectos se encuentran en los límites reportados por varios autores. Es importante detectar cualquiera de estas alteraciones.

En la actualidad, la certeza diagnóstica del ecocardiograma fetal es muy elevada; sin embargo, puede haber errores debido a: posición fetal, cantidad de líquido amniótico, obesidad materna, edad gestacional, imposibilidad de cubrir la visualización mediante diversas proyecciones de todas las estructuras, equipo ecográfico y experiencia del operador. De las 208 valoraciones mediante la ecocardiografía, el diagnóstico se confirmó al nacimiento en 99.5% de los pacientes. Por lo tanto, este estudio reafirma la certeza que reportan varios autores.⁴³⁻⁴⁵

Sólo en uno de los primeros casos el diagnóstico prenatal fue de transposición de grandes vasos; la valoración cardíaca al nacimiento reveló que el corazón era estructuralmente normal, por lo cual se erró en el diagnóstico al dar resultado "falso positivo" (no implicó efectos adversos en el neonato).

La trascendencia del diagnóstico prenatal para cardiopatías fetales implica la posibilidad de administrar,

reajustar y programar el tratamiento integral, con el propósito de mantener la función cardiovascular adecuada y permitir la gestación a término (mayor posibilidad de vida del neonato). Se reporta que la ecocardiografía fetal permite plantear cambios en la conducta terapéutica por arriba del 4%.

Esta investigación reportó que en 19 pacientes (9.4%) la ecocardiografía permitió iniciar el tratamiento farmacológico *in utero* para arritmia e insuficiencia cardíaca. En los 47 pacientes con cardiopatías fue necesario programar su tratamiento y traslado inmediato al momento del nacimiento. Fue importante que los padres recibieran la información de los riesgos, posibilidades terapéuticas y pronósticos para tomar en cuenta las medidas de seguridad.

CONCLUSIONES

Las cardiopatías constituyen una de las anomalías congénitas más frecuentes. Éstas se atribuyen a malformaciones y representan 50% de la mortalidad perinatal. Es importante diagnosticarlas a tiempo, ya que en muchos casos es posible modificar la historia natural de la enfermedad (disminuir la morbilidad y la mortalidad) al ofrecer el tratamiento temprano adecuado. La práctica de la ecografía obstétrica de rutina es valiosa para detectar cardiopatías fetales. Este método ofrece el diagnóstico prenatal acertado en toda mujer embarazada; sin embargo, y ante cualquier sospecha de anormalidad, se debe solicitar la realización del ecocardiograma fetal. La frecuencia de cardiopatías fetales en embarazadas con factores de alto riesgo es del 22.5% (prácticamente el doble de la población general). En 95% de las pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal es prioritario realizar vigilancia cardiovascular. La sensibilidad de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de corazón estructuralmente sano es del 100% y en las cardiopatías del 99.5%. Es importante el inicio del tratamiento cardiológico especializado (al nacimiento) e informar de manera oportuna a los familiares el elevado riesgo de muerte en este tipo de malformaciones.

REFERENCIAS

1. Park M. Cardiología Pediátrica. Manuales Prácticos. 2ª ed. Madrid: Mosby, 1999.
2. Farrú O. En la ruta del progreso cardiológico. Rev Pediatr 2000;43:67-68.
3. Hernández I. Editorial. Rev Pediatr 1996;30:3.
4. Farrú O. Cardiopatías congénitas: aspectos epidemiológicos, genéticos y pronósticos. Rev Pediatr 1996;39:5-11.
5. Hoffman JL, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol 1978;42(4):641-7.
6. Kachalia P, Bowie JD, Adams DB, Carrol BA. In utero appearance of the atrial septum primum and septum secundum. J Ultrasound Med 1991;10:423-6.
7. Allan LD, Lockhart S. Intrathoracic cardiac position in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 1993;3:93-6.
8. Papp Z, Toth-Pal E, Papp C, Toth Z, et al. Impact of prenatal mid-trimester screening of the prevalence of fetal structural anomalies: a prospective epidemiological study. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:320-6.
9. Rustico MA, Bennetoni A, D'Ottavio, Maieron A, et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:313-9.
10. De Vore G, et al. Fetal echocardiography: Factor that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 1993;12:659-63.
11. De Vore G. The Fetus with cardiac arrhythmias. The unborn patient. 2nd ed. W.B. Saunders Company, 1991.
12. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. Ultrasound in Obstet Gynecol 2001;17:380-5.
13. Allan J, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, et al. Isolated major congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17(5):370-9.
14. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, et al. Report of the American Society of Echocardiography committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. Circulation 1980;62:212-7.
15. Pérez-Ramírez M, Estévez-Muguerca R, Pérez-Ramírez R, Fuentes-Real D. Embarazo y enfermedades cardiovasculares. Obstet Ginecol 1998:13-9.
16. Pérez Ramírez M, Fernández Fernández I, Mulet Matos E. Diagnóstico por ecografía de cardiopatías complejas fetales. Experiencia de tres casos. Obstet Ginecol 1995;4:97-101.
17. Allan LD, Tyman MJ, Campbell S, Wilkinson JW, Anderson RH. Echocardiography and anatomical correlates in the fetus. Br Heart J 1980;44:444-51.
18. Arista Salado O, Fernández Fernández I, Javech García C. Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas. Rev Cubana Pediatr 1988; 60(4):494-504.
19. Allan LD. Examining the fetal heart. Br Heart J 1986;93:305-6.
20. Arista Salado O, Fernández Fernández I, Javech García C. Diagnóstico ecocardiográfico en Cuba. Rev Cubana Obstet Ginecol 1991;17(1):17-26.
21. Pérez Ramírez M, Fernández Fernández I, Mulet Matos E. Lipomatosis cardíaca. Diagnóstico intraútero por ecografía. Presentación de dos casos. Obstet Ginecol 1995;4:87-92.
22. Pérez Ramírez M, Pérez Ramírez R, Mulet Matos E, Hartmann Guilarte A. Diagnóstico prenatal ecográfico de cardiopatías

- congénitas. Nuestra experiencia en el período 1993-1995. *Obstet Ginecol* 1996;5:15-9.
23. Fernández Fernández I, Paruas Toll R, Pérez Ramírez M. Cardiopatía congénita. Informe de un caso diagnosticado intraútero por ultrasonido. *Rev Esp Obstet Ginecol* 1988;47:277-82.
 24. Savio Benavides A, Oliva Rodríguez J. Ecocardiografía fetal. Evaluación y resultados de un programa nacional. Cuba 1989-1991. *Rev Cubana Pediatr* 1995;67(1):13-20.
 25. Arista Salado O, Fernández Fernández I, Luis Pérez J. Diagnóstico prenatal del corazón univentricular. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1991;5(2):114.
 26. Allant LD, Crawford DC, Anderson RH, Tyman MJ. Echocardiographic and anatomical correlates in fetal congenital heart disease. *Br Heart J* 1984;52:542.
 27. Bonilla-Musolas FM. Diagnóstico prenatal de las malformaciones fetales. La Habana: Científico-Técnica, 1983:57-100.
 28. Allan LD., Hornberger LK. Textbook of Fetal cardiology. Londres. Greenwich Medical Media Limited. 2000.
 29. Wheller JJ, ReissR, Allen HD. Clinical experience with fetal echocardiography. *Am J Dis Child* 1990;144:49-53.
 30. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1997;17:1283-97.
 31. Rosendhal H, Kivinen S. Antenatal detection of congenital malformation by routine ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1989;73:947-51.
 32. Lys F, Dewals P, Borlee Gremee I, Billeet A, et al. Evaluation of routine ultrasound examination for the prenatal diagnosis of malformation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:101-9.
 33. Snijders RJM, Nicolaides KH. Assessment of risks in: ultrasound markers for fetal chromosome defects. Canforth, UK: Parthenon Publishing 1996;pp:63-120.
 34. Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low risk women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:451-5.
 35. Steward PA., Waldimiroff JW. Fetal atrial arrhythmias associated with redundancy / aneurysm of the foramen oval. *J Clin Ultrasound* 1988;16:643-50.
 36. Rice MJ, McDonald RW, Reller MD. Fetal atrial septal aneurysm: a case for fetal arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1292-7.
 37. Kleinman CS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine arrhythmias. *Fetal Ther* 1896;1:92-5.
 38. Baxi L, Bierman F, Ursell P. Evolution of complete heart block in a fetus and its perinatal management. *Am J Perinatol* 1987;4:348-51.
 39. Fesslova V, Nava S, Villa L, Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Heart* 1999;82:594-9.
 40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Paediatrics and Child Health. Background evidence supporting the guidelines. In: fetal abnormalities. Guidelines for screenings, diagnosis and management. London, UK: RCPCH, RCOG, 1997;p:5.
 41. Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four-year study of 8849 deliveries. *Br Med J* 1992;304:1474-8.
 42. Romero R. Routine obstetric ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:303-7.
 43. Crane JP, Le Fevre ML, Winborn RC, Evans JK, et al. A randomised trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9.
 44. Grandjean H, Larroque D, Levi S, Eurofetus. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
 45. Chitty LS, Pandya PP. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 1997;17:1269-81.

Ginecología oncológica, 4ª ed.

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

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

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

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

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

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

Desarrollo y validación de un modelo de cultivo *in vitro* para el estudio de la diferenciación del trofoblasto humano*

Alfonso Martínez Flores,** Jorge Beltrán Montoya,** Alicia Ortega Aguilar,** Felipe Vadillo Ortega**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivos: desarrollar un método para aislar células de citotrofoblasto humano y evaluar su capacidad invasora y de diferenciación.

Tipo de estudio: biomédico experimental.

Material y método: se aislaron citotrofoblastos de placentas sanas de embarazos a término por digestión con dispasa y purificación en gradiente de densidad. Se evaluó la pureza por inmunoreactividad a la citoqueratina 7 y la invasividad de las células del citotrofoblasto en Matrigel. La actividad enzimática se determinó por medio de zimografía y la hCG secretada se cuantificó por ELISA. La expresión de integrinas alfa 1 y alfa 5 se evaluó por inmunohistoquímica.

Resultados: se obtuvieron citotrofoblastos con pureza del 97%, que se diferenciaron, de manera espontánea, a un sincitio después de cuatro días; se acompañó de producción creciente de hCG. La invasividad de los citotrofoblastos fue máxima los primeros dos días, cuando su fenotipo fue mononuclear y coincidió con la secreción de pro-MMP-9, y disminuyó con el tiempo de cultivo. La inmunoreactividad a las integrinas alfa 1 y alfa 5 se observó en las células del citotrofoblasto con el fenotipo mononuclear y fue menor en células con fenotipo de sincitio.

Conclusiones: se desarrolló un modelo *in vitro* que replica eventos del desarrollo temprano de la placenta, que emulan la etapa de invasión y de diferenciación del citotrofoblasto. Este modelo tiene utilidad potencial en el estudio de los mecanismos de daño en la preeclampsia.

Palabras clave: trofoblasto humano, diferenciación.

ABSTRACT

Objectives: To develop a method to isolate cells of human cytotrophoblast and to assess its invading and differentiation capacity.

Type of study: Experimental biomedical.

Materials and method: Cytotrophoblasts of healthy placentas of full-term pregnancies were isolated by digestion with dispase and purification in a density gradient. The purity by immunoreactivity to cytokeratin 7 and the invasiveness of the cells of cytotrophoblast in Matrigel were evaluated. The enzymatic activity was determined through zimography and hCG secreted was quantified by means of ELISA. The expression of alpha 1 and alpha 5 integrins was evaluated by immunohistochemistry.

Results: Cytotrophoblasts with a purity of 97% were obtained; they differentiated themselves, in a spontaneous way, to a syncytium after four days. There was a growing production of hCG. Maximum invasiveness of cytotrophoblasts occurred the first two days, when their phenotype was mononuclear and coincided with the secretion of pro-MMP-9, and then it diminished according with the culture time. Immunoreactivity to the alpha 1 and alpha 5 integrins was observed in cytotrophoblast cells with mononuclear phenotype. This immunoreactivity was lower in cells with phenotype of syncytium.

Conclusions: It was created an *in vitro* model that replicates events of the early development of the placenta. These events resemble the invasion and differentiation phase of the cytotrophoblast. This model has potential utility in the study of the mechanisms of damage in preeclampsia.

Keywords: human trophoblast, differentiation.

RÉSUMÉ

Objectif : la compréhension des mécanismes physiopathogéniques de la prééclampsie est devenue difficile du fait du manque de modèles expérimentaux disponibles pour son étude. Dans ce travail on développe une méthode pour isoler des cellules de cytotrophoblaste humain et on évalue leur capacité envahisseuse et de différenciation.

Type d'étude : biomédical expérimental.

Matériels et méthode : on a isolé des cytotrophoblastes de placentas sains de grossesses à terme par digestion avec dispase et purification sur gradient de densité. On a évalué la pureté par immunoréactivité de la cytokératine 7 et la capacité invasive des cellules du cytotrophoblaste en Matrigel. L'activité enzymatique a été déterminée au moyen de zymographie et la hCG ségrégée a été quantifiée par ELISA. L'expression d'intégrines alpha 1 et alpha 5 a été évaluée par immunohistochimie.

Résultats : on a obtenu des cytotrophoblastes avec pureté de 97%, qui se sont différenciés, de manière spontanée, dans un syncytium après quatre jours ; il a été accompagné de la production croissante de hCG. La capacité invasive des cytotrophoblastes a été maximale les deux premiers jours, lorsque leur phénotype a été mononucléaire et a coïncidé avec la sécrétion de pro-MMP-9, et a diminué avec

le temps de culture. L'immunoréactivité des intégrines alpha 1 et alpha 5 a été observée dans les cellules du cytotrophoblaste avec le phénotype mononucléaire et a été inférieure dans les cellules avec phénotype de syncitium.

Conclusions : on a développé un modèle *in vitro* qui reproduit des événements du développement précoce du placenta, qui émulent l'étape d'invasion et de différenciation du cytotrophoblaste. Ce modèle a une utilité potentielle dans l'étude des mécanismes de dommage dans la prééclampsie.

Mots-clé : trophoblaste humain, différenciation.

RESUMO

Objetivo: a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos da pré-eclâmpsia tem se complicado por causa da falta de modelos experimentais disponíveis para seu estudo. Neste trabalho desenvolve-se um método para isolar células de citotrofoblasto humano e avalia-se a sua capacidade de invasão e de diferenciação.

Tipo de estudo: biomédico experimental.

Materiais e método: Isolaram-se citotrofoblastos de placentas saudáveis de gravidezes a término por digestão com dispase e purificação em gradiente de densidade. Avaliou-se a pureza por imunoreatividade à citoqueratina 7 e à invasividade das células do citotrofoblasto em Matrigel. A atividade enzimática se determinou mediante zimografia e a hCG secretada quantificou-se por ELISA. A expressão de integrinas alfa 1 e alfa 5 foi avaliada por imuno histoquímica

Resultados: obtiveram-se citotrofoblastos com pureza de 97%, que se diferenciaram, de maneira espontânea, a um sincício após quatro dias; se acompanhou com a produção crescente de hCG. A invasividade dos citotrofoblastos foi máxima nos primeiros dois dias, quando seu fenotipo foi mono-celular e coincidiu com a secreção de pro-MMP9 e diminuiu com o tempo de cultivo. A imunoreatividade às integrinas alfa 1 e alfa 5 observou-se nas células do citotrofoblasto com o fenotipo mono-celular e foi menor nas células com fenotipo de sincício

Conclusões: desenvolveu-se um modelo *in vitro* que replica acontecimentos do desenvolvimento primeiro da placenta que emulam a etapa de invasão e de diferenciação do citotrofoblasto. Este modelo tem utilidade potencial no estudo dos mecanismos de dano na pré-eclâmpsia.

Palavras chave: trofoblasto humano, diferenciação.

La implantación es el proceso a través del cual el huevo fertilizado o cigoto se adhiere e invade el endometrio. Esto le garantiza acceso a la circulación materna que lo sostendrá desde las etapas tempranas de su desarrollo hasta su nacimiento.¹ La implantación suele dividirse en tres fases: transporte del cigoto, interacción con el epitelio y fase invasora. La fase de transporte comprende el desplazamiento del cigoto al sitio de anidamiento o implantación dentro de la cavidad uterina. La fase de interacción involucra una etapa de adhesión inestable conocida como aposición y otra estable conocida como adhesión. A partir de este punto de contacto, el cigoto inicia

la invasión y avanza hacia regiones más profundas o subyacentes al epitelio uterino.² El cigoto, que en esta etapa de desarrollo se encuentra en estadio de blastocisto, desarrolla una línea celular periférica llamada trofoectodermo, el cual da origen a un tipo celular conocido como citotrofoblasto. Durante la fase de invasión, las células del citotrofoblasto se alteran en dos destinos diferentes, que dan origen al citotrofoblasto veloso y al citotrofoblasto extraveloso.^{3,4} El veloso es una célula de naturaleza no invasora que se diferencia a sinciotrofoblasto, el cual es una célula multinuclear no proliferativa localizada en la parte más externa del blastocisto. El sinciotrofoblasto está en contacto con la circulación materna, por lo tanto, tiene un papel importante como barrera de intercambio de gases y nutrientes en la remoción de productos de desecho del feto; proporciona protección inmunológica y tiene la capacidad de secretar hormonas.⁵ El citotrofoblasto extraveloso es una célula proliferativa de naturaleza invasora. Durante la fase invasora migra a través del epitelio uterino con dirección a la lámina basal en la que descansa. Invade el estroma uterino hasta el nivel superficial del miometrio en búsqueda de las arterias espirales, hace contacto con ellas, las invade e induce cambios estructurales y fisiológicos, los cuales

* Este trabajo obtuvo el primer lugar del Premio Dr. Eliseo Ramírez para trabajos científicos de investigación básica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF.

Correspondencia: Dr. Felipe Vadillo Ortega. Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel: 5202-9381. Fax: 5520-0034. E-mail: fvadillo@servidor.inper.edu.mx

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

permiten la comunicación entre el sistema circulatorio materno y el fetal.⁶

El estudio de la modulación de la diferenciación del citotrofoblasto humano se ha obstaculizado por la imposibilidad de estudiar tejidos humanos de las etapas tempranas del desarrollo normal. Por ello, se ha propuesto el uso de diferentes modelos experimentales como el cultivo *in vitro* de células de citotrofoblasto humano.⁷ El modelo permite duplicar dos importantes sucesos secuenciales del desarrollo de la placenta, que se refieren a la capacidad de invasión de la matriz extracelular y la diferenciación a sinciotrofoblasto. Cada uno de estos fenómenos está acompañado por la expresión de moléculas que se consideran marcadores moleculares, que distinguen a la adquisición de la capacidad invasora (MMP-9) y a la diferenciación a sinciotrofoblasto (hCG). Al respecto, se ha demostrado que, en las condiciones del modelo de cultivo *in vitro*, las células del citotrofoblasto humano aisladas de placentas, durante el primer trimestre o al término del embarazo, tienen la capacidad de invadir una matriz extracelular. Este fenómeno es esencialmente dependiente de la producción de MMPs, en especial de MMP-9.^{8,9} Las células del citotrofoblasto en cultivo expresan una variedad de moléculas de adhesión celular, conocidas como integrinas, similarmente como la hacen *in vivo*¹⁰ y facilita la invasión y migración de células de citotrofoblasto.¹¹ En condiciones *in vitro*, el citotrofoblasto tiene la capacidad de diferenciarse a un sinciotrofoblasto de manera espontánea.¹² Este fenómeno está acompañado por la producción de hormonas como la hCG, entre otras.¹³

Un ejemplo de una aplicación potencial del modelo de cultivo de células del citotrofoblasto es que en la preeclampsia la invasividad del trofoblasto está alterada, lo que provoca que las arterias espirales uterinas no sean alcanzadas por el trofoblasto invasor y, en consecuencia, no tengan los cambios que las convierten en arterias con capacidad de flujo sanguíneo alto y se altera el suministro sanguíneo del feto en crecimiento.^{14,15} La preeclampsia es un modelo biológico en el cual la función de invasión del trofoblasto está dañada y puede ser estudiada al utilizar el modelo de cultivo que se propone en este trabajo. El desarrollo de los propósitos de esta investigación pretende establecer un modelo para el estudio de fac-

tores que pueden estar implicados en la modulación de la diferenciación del trofoblasto durante el embarazo. Uno de ellos es el sistema inmunológico materno y sus posibles efectos en la modulación de la función de implantación del trofoblasto durante el embarazo normal y la preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODO

Aislamiento y cultivo del trofoblasto de la placenta humana

El trofoblasto se aisló de acuerdo con una modificación del método de Kliman (1986), en el cual a porciones tisulares seleccionadas de la placenta se les aplicó la técnica de la digestión enzimática con dispasa al 0.25% y desoxirribonucleasa al 0.01%. El sobrenadante recuperado se centrifugó en un gradiente de densidad con Percoll y las bandas de células separadas se colectaron con pipeta Pasteur. Se resuspendieron en medio de cultivo Eagle de Dulbecco (DMEM) y se cultivaron en placas de seis pozos, a 37°C, en una atmósfera del 5% de CO₂. Como marcador de confirmación de identidad del trofoblasto se utilizó citoqueratina 7. El trofoblasto se aisló de las placentas normales de embarazo a término.

Desarrollo y validación del modelo de invasión

El modelo consiste en placas de cultivo que contienen un inserto Transwell precubierto con Matrigel. El trofoblasto se precultivó en medio de cultivo DMEM durante 12 horas, con 10 µCi de ³H-UTP, antes de ser colocado en la cubierta de Matrigel. Para evaluar la capacidad invasora del trofoblasto las células se cultivaron en tiempos determinados y la cantidad de marca radioactiva incorporada en el matrigel se certificó en el contador de centelleo líquido. La marca radioactiva incorporada se transformó en número de células por 1 x 10⁴ células totales sembradas. El ensayo de invasión se vigiló durante tres días, a 37°C, en una atmósfera del 5% de CO₂.

Desarrollo del modelo de diferenciación del trofoblasto

El ensayo está basado en la diferenciación de células del trofoblasto mononuclear en células multinucleadas o sinciotrofoblasto. Por lo tanto, el trofoblasto se cultivó en placas de seis pozos, en un tiempo equivalente al de su diferenciación *in vitro*. Durante el cultivo, se registraron cambios que indican diferenciación

morfológica y adquisición de fenotipo invasor del trofoblasto. La cinética de diferenciación en el cultivo del trofoblasto se vigiló durante cuatro días, a 37°C, en una atmósfera del 5% de CO₂.

Marcadores de diferenciación e invasividad y del trofoblasto

Como marcadores de estas propiedades del trofoblasto en cultivo se utilizó lo siguiente:

1. *Microscopía de luz y ELISA*. La diferenciación del trofoblasto fue evaluada con: microscopía de luz para registrar los cambios morfológicos en la diferenciación y ELISA para cuantificar las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) secretada por el trofoblasto al medio de cultivo.

2. *Detección inmunocitoquímica de marcadores de identidad del trofoblasto*. Para corroborar la identidad de las células aisladas en el gradiente de Percoll, el cultivo de células del trofoblasto se distinguió por inmunohistoquímica mediante el uso de un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina 7. Para ello, el cultivo del trofoblasto se fijó en acetona/metanol 1:1 a tiempos determinados. Se permeabilizó con tritón X 100 y se incubó con un anticuerpo específico anti-citoqueratina 7. La señal de este anticuerpo fue inmunolocalizada con un anticuerpo secundario marcado con enzima.

3. *Detección de enzimas por zimografía, Western blot y ELISA*. Se evaluó la actividad gelatinolítica del cultivo del trofoblasto por medio de zimografía en gelatina, con geles de poli(acrilamida-dodecil) y sulfato de sodio al 8%, copolimerizados con gelatina al 1%. La identidad de las bandas de lisis producidas en el gel por las gelatinasas se evaluó mediante Western blot al utilizar un anticuerpo específico anti-MMP-9 (Ab-1) que fue inmunolocalizado con un anticuerpo secundario marcado con enzima. La cuantificación de las concentraciones de enzima MMP-9 secretada por el trofoblasto al medio de cultivo se realizó por medio de un ensayo de ELISA específico.

RESULTADOS

Aislamiento y purificación del trofoblasto en gradiente de Percoll

La dispa se permitió la disgregación de una cantidad significativa de células a partir de las vellosidades

coriales placentarias que se les aplicó la técnica de la digestión. La centrifugación de estas células en gradiente de Percoll permitió la separación de cuatro bandas distintas distribuidas por todo el gradiente (figura 1). En la base del gradiente se observó población de células rojas o eritrocitos, seguida por una banda de células leucocitarias. En la parte superior del gradiente se observaron porciones pequeñas de vasos sanguíneos, vellosidades coriales y una capa de material blanquecino. En el centro del gradiente, en la región correspondiente a la banda del 40% de Percoll o 1,048 g/mL de densidad, se encontró una banda que contenía una población enriquecida de células del trofoblasto (figura 1). La viabilidad de estas células purificadas, medida por exclusión con azul de tripano, fue superior al 95%. El aislamiento y purificación del trofoblasto, a partir de la placenta normal de un embarazo a término con las condiciones descritas en la metodología, produjo promedio de 4.5 X 10⁶ células por gramo de peso húmedo de tejido placentario (n = 10).

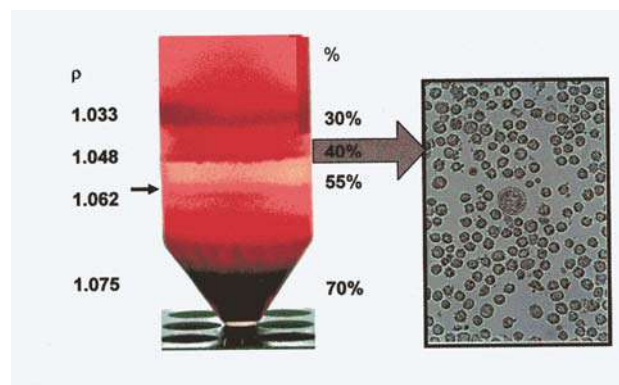


Figura 1. Purificación de células del trofoblasto en gradiente de Percoll. Una suspensión celular obtenida por digestión de vellosidades coriales placentarias con dispasa se centrifugó en gradiente discontinuo de Percoll. La banda correspondiente al 40% de Percoll, o 1,048 g/mL de densidad, corresponde a una población enriquecida del trofoblasto.

Distinción inmunohistoquímica del trofoblasto aislado

Para corroborar la identidad y pureza de las células obtenidas en el gradiente de Percoll, una porción de ellas se analizó mediante inmunohistoquímica al utilizar un anticuerpo monoclonal que reconoce

un marcador específico del trofoblasto. Las células incubadas con el anticuerpo anti-CK-07 (clona OVTL 12/30) mostraron inmunorreactividad a la citoqueratina 7, que es la única isoforma no mesenquimatososa de citoqueratina que se expresa exclusivamente por células del trofoblasto (figura 2A). Debido a su naturaleza epitelial, cuando se incubó el trofoblasto, con anticuerpo anti-Vim (clona V9, sc-6260), no se detectó inmunorreactividad a la proteína filamentosa intermediaria vimentina (figura 2C). Esto demuestra que las células no son de origen mesenquimatoso (fibroblastos o endoteliales). La pureza de los cultivos se determinó mediante el conteo, en cuatro campos al azar, de cinco preparaciones diferentes, del número de células inmunopositivas a la citoqueratina 7 en cada preparación de células del trofoblasto. Mediante este procedimiento, la pureza del cultivo se estimó en aproximadamente 97% ($n = 10$).

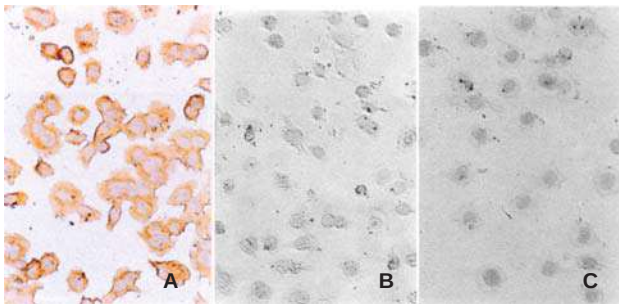


Figura 2. Inmunorreactividad de las células del trofoblasto aisladas en gradiente de Percoll. Inmunohistoquímica: A) anticuerpo anti-citoqueratina 7, B) control sin anticuerpo primario y C) anticuerpo anti-vimentina.

Diferenciación morfológica del trofoblasto cultivado

Cuando las células del trofoblasto se cultivaron tuvieron cambios secuenciales en su morfología. Después de dos horas del cultivo se observó una población de células mononucleares distribuidas uniformemente en la superficie del cultivo (figura 3). Estas células estaban adheridas y mostraron un citoplasma poco desarrollado. Después de 24 horas de cultivo (día uno), las células crecieron en extensión, formaron proyecciones mayores de su citoplasma y comenzaron a interaccionar con células vecinas (figura 4-1). Estas interacciones llevaron a la formación de estructuras similares a sincicios después de 48 horas de cultivo

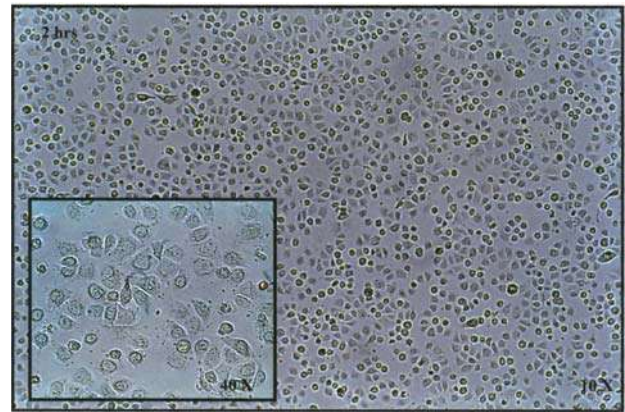


Figura 3. Morfología de las células del trofoblasto a dos horas de cultivo. Se observa una población de células del trofoblasto mononuclear distribuida uniformemente en la superficie del cultivo. El citoplasma está poco desarrollado.

(día dos), donde se observaron células gigantes con números variables de núcleos dispersos delimitados por un citoplasma aparente (figura 4-2 y 4-2'). Después de 72 horas de cultivo (día tres), la apariencia de estas estructuras no fue diferente de la que se observó el día anterior, pero existió incremento en el número y tamaño de las estructuras (figura 4-3). En el cuarto día de cultivo (96 horas) el sinciciotrofoblasto mostró mayor grado de compactación de sus núcleos (figura 4, 4' y 4'') y no estaban dispersos dentro del citoplasma que los contenía, como se observó en los días dos y tres de cultivo (figura 4-2' y 4-3).

Secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) durante la diferenciación del trofoblasto

La diferenciación del trofoblasto a sinciciotrofoblasto es dependiente de otros factores de la gonadotropina coriónica humana. Por lo tanto, las concentraciones de esta hormona se cuantificaron durante la diferenciación del trofoblasto en cultivo. Después de las primeras 24 horas de cultivo (día uno), las células de trofoblasto comenzaron a producir gonadotropina coriónica humana y lo hicieron de manera proporcional al tiempo del cultivo (hasta 72 horas, día tres) (figura 5). No se observó producción de gonadotropina coriónica humana entre dos horas y el primer día de cultivo, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio mononuclear (figura 3 y 4-1). Sin embargo, la aparición de estructuras similares al sinciciotrofoblasto a partir del día dos de cultivo

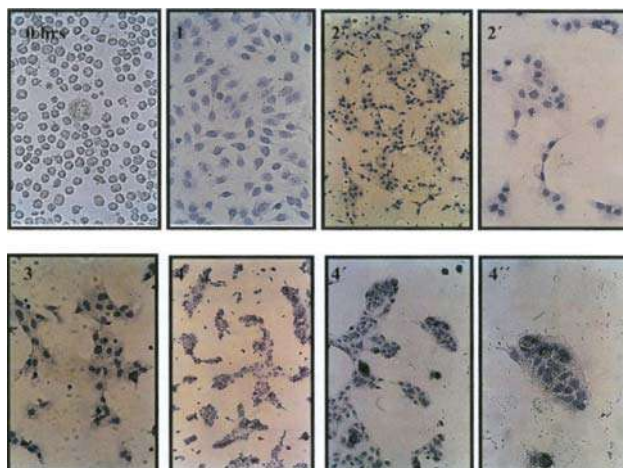


Figura 4. Diferenciación *in vitro* de células del trofoblasto aisladas de placentas normales de embarazo a término. Las células del trofoblasto purificado en gradiente de Percoll se cultivaron a una densidad de 2.5×10^6 células/mL entre 2 y 96 horas de cultivo. Se fijaron en acetona/metanol (1:1) y se tiñeron con hematoxilina de Harris.

(figura 4-2 y 4-2'), marcó el inicio de la producción de gonadotropina coriónica humana (figura 5) y la diferenciación del trofoblasto a sinciotrofoblasto.

Actividad gelatinolítica durante la diferenciación del trofoblasto

El análisis por zimografía del medio de cultivo del trofoblasto reveló que durante su diferenciación secreta una gelatinasa en la región de los 92 kDa. De acuerdo con el estándar de actividad de este trabajo, esta proteína es la enzima proMMP-9 de 92 kDa. En el zimograma de la figura 6 A se muestran las zonas de degradación de la gelatina provocadas por la proMMP-9. Estos resultados indican que la actividad de la enzima disminuyó con el tiempo de cultivo y, por lo tanto, durante la diferenciación del trofoblasto a sinciotrofoblasto. La actividad mayor gelatinolítica se observó en el día uno y dos del cultivo, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio mononuclear (figura 4-1 y 4-2). La actividad menor gelatinolítica se observó los días tres y cuatro del cultivo, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio multinuclear o sinciotrofoblasto (figura 4-3 y 4-4). El análisis por Western blot del medio de cultivo, que se utilizó para zimografía, reveló la expresión de la proteína proMMP-9 durante el cultivo del trofoblasto (figura

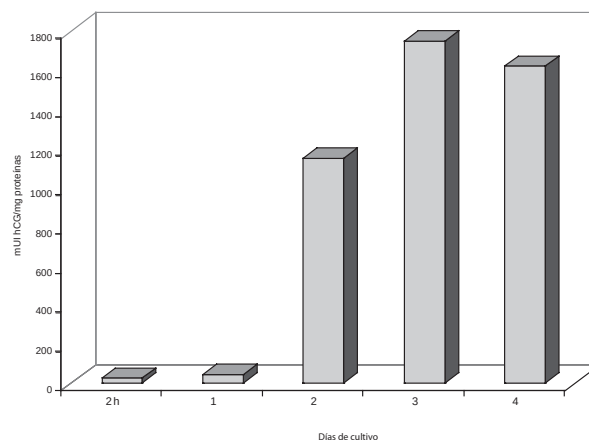


Figura 5. Producción de hCG por células del trofoblasto aisladas de placenta sana de embarazo a término. Las células del trofoblasto (2.5×10^6 células/mL) se cultivaron durante un tiempo equivalente al de su diferenciación *in vitro* y las concentraciones de hCG secretada cada 24 horas se cuantificaron mediante un ensayo de ELISA. Cada barra muestra el valor promedio $\pm$ desviación estándar de 10 experimentos independientes con muestras por duplicado ($n = 5 \pm DE$).

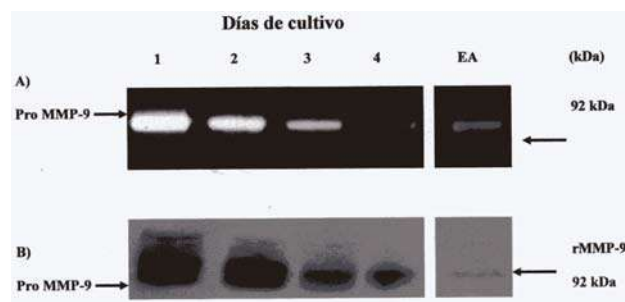


Figura 6. Zimografía en gelatina del medio de cultivo del trofoblasto (0.5 μ g de proteína/carril). A) En los carriles del uno al cuatro se muestran bandas de gelatinasas contenidas en el medio de cultivo del trofoblasto obtenido en cada uno de los cuatro días de cultivo. B) Expresión de la proteína proMMP-9 durante la diferenciación del trofoblasto. EA: estándar de actividad. kDa: peso molecular en kDa. rMMP-9: control positivo o MMP-9 recombinante.

6B). De acuerdo con estos resultados, la disminución de la actividad enzimática de proMMP-9, observada en el zimograma, correlaciona con la disminución de la síntesis de la proteína proMMP-9 durante la diferenciación del trofoblasto.

Invasión del trofoblasto en Matrigel

La invasividad del trofoblasto, debido a su capacidad de secretar enzimas que degradan la matriz extracelu-

lar, se evaluó en un sistema de invasión en Matrigel. La cantidad de marca radioactiva incorporada, o el número de células en la cubierta de Matrigel, reveló que el proceso de invasión se mostró en mayor escala durante el primer día de cultivo y se mantuvo constante después (figura 7). La mayor capacidad invasora del trofoblasto, observada el día uno del ensayo, estuvo relacionada con dos resultados experimentales observados previamente: el predominio del fenotipo de trofoblasto mononuclear y la mayor actividad gelatinolítica debida a MMP-9, los cuales se observaron el día uno del cultivo. Todos estos resultados indican que el trofoblasto en cultivo adquiere invasividad durante un tiempo cuando su fenotipo es de predominio mononuclear, debido a su capacidad para secretar enzimas degradadoras de proteínas de la matriz extracelular, como la MMP-9.

Cuantificación de MMP-9 secretada durante la diferenciación del trofoblasto aislado de placenta normal de un embarazo a término

La cantidad de enzima MMP-9 secretada al medio de cultivo por el trofoblasto fue cuantificada a través de un ensayo de ELISA específico. El ensayo permitió cuantificar la enzima en dos formas: cantidad total (ET) de MMP-9 secretada y cantidad de MMP-9 en

forma activa (EA). La cantidad de MMP-9 latente se estimó como la diferencia entre la cantidad total de MMP-9 y la cantidad de MMP-9 en forma activa. En la figura 8 se observa que la ET disminuyó durante el tiempo de cultivo y, por lo tanto, durante la diferenciación del trofoblasto a sinciotrofoblasto. La ET fue mayor los días uno y dos, y disminuyó los días tres y cuatro. El cambio en la cantidad de ET que se observó, a partir del día dos de cultivo, fue estadísticamente significativa. La EA permaneció constante durante el cultivo y el aumento del día dos no fue estadísticamente significativo. De la ET cuantificada, 16.3% correspondió a la forma activa de la enzima y 83.7% a la forma latente estimada. Por lo tanto, de la cantidad total de enzima secretada por el trofoblasto un porcentaje bajo se encontró en forma activa y un porcentaje significativo estaba en forma latente.

DISCUSIÓN

Aislamiento y purificación de trofoblasto

El propósito de la primera fase de este trabajo fue aislar y purificar el trofoblasto de la placenta humana de un embarazo a término. Los métodos para obtener el trofoblasto que se describen en la bibliografía tienen variaciones y no hay uniformidad en cuanto al uso de

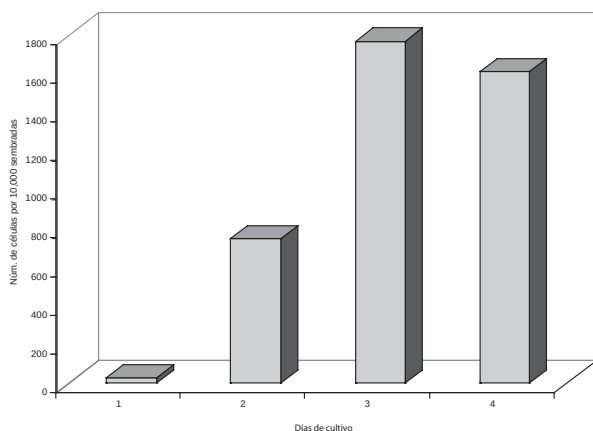


Figura 7. Invasión de células del trofoblasto sobre Matrigel. Células de trofoblasto aisladas de placentas normales de embarazo a término (0.5×10^6 células/mL) se cultivaron durante 12 horas en medio de cultivo Eagle de Dulbecco con $10 \mu\text{Ci}$ de ^3H UTP antes de ser colocadas en una cubierta de Matrigel. El cultivo se mantuvo durante tres días y cada 24 horas se cuantificó la marca radioactiva incorporada. Cada barra muestra el valor promedio de cinco experimentos independientes con muestras por duplicado ($n = 5 \pm \text{DE}$).

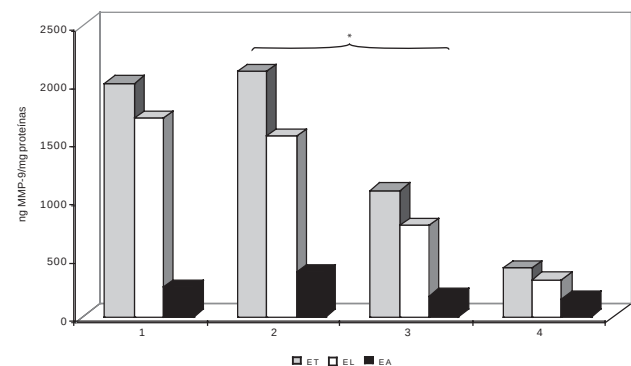


Figura 8. Secreción de MMP-9 por células del trofoblasto aisladas de placenta sana de embarazo a término. Las células del trofoblasto (2.5×10^6 células/mL) se cultivaron durante un tiempo equivalente al de su diferenciación *in vitro* y las concentraciones de MMP-9 secretada cada 24 horas se cuantificaron mediante un ensayo de ELISA. ET = cantidad total de MMP-9, EA = cantidad de enzima activa, EL = cantidad de enzima latente. Cada barra muestra el valor promedio: $\pm$ desviación estándar de 10 experimentos independientes con muestras por duplicado ($n = 10 \pm \text{DE}$). * $p < 0.05$.

enzimas digestivas, concentración, tiempo de digestión y modo de purificación. Por lo tanto, fue necesario evaluar nuevas condiciones para el aislamiento y purificación del trofoblasto. Un procedimiento basado en el protocolo original de Kliman (1986), modificado en el laboratorio, permitió la obtención de una población enriquecida y homogénea de células de trofoblasto. El rendimiento, viabilidad y pureza de las células aisladas fue similar o superior a lo publicado en la bibliografía. Las características citológicas y funcionales de estas células (linaje específico, actividad metabólica, capacidad invasora y de diferenciación) fueron las adecuadas para los propósitos experimentales de este estudio.

Capacidad invasora y de diferenciación del trofoblasto

El cultivo de las células aisladas en gradiente de Percoll, en las condiciones del modelo *in vitro* propuesto en este trabajo, reveló que es posible replicar dos importantes sucesos del desarrollo de la placenta y que corresponden a la capacidad de invasión de la matriz extracelular y a la diferenciación del trofoblasto. Es similar a lo que sucede en la situación *in vivo* durante la implantación.

El potencial invasor del trofoblasto se relacionó con el fenotipo del trofoblasto mononuclear y con secreción de MMP-9; estas dos situaciones se observaron durante los primeros dos días de cultivo. Por lo tanto, y conforme a la hipótesis general, éste es el tiempo adecuado para estudiar los posibles efectos del sistema inmunológico en la capacidad invasora del trofoblasto en cultivo. El cultivo *in vitro* del trofoblasto aislado, durante cuatro días, permitió observar los cambios morfológicos y funcionales que acompañan a la diferenciación del trofoblasto durante la etapa de implantación. Los cambios funcionales se refieren a la secreción de la hormona hCG y a la secreción de MMP-9.

Durante las primeras 48 horas de cultivo, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio mononuclear, y que coincidió con la etapa de invasión activa, se demostró que estas células secretan la mayor cantidad de MMP-9, que es una enzima necesaria para degradar la matriz extracelular circundante en condiciones *in vivo* y que correlaciona directamente con el potencial invasor que se observó en el modelo con Matrigel.

Al iniciarse el desarrollo del fenotipo sincicial, que se aprecia desde las 48 horas de cultivo, también se observó incremento de la secreción de la hCG y disminución en la secreción de MMP-9, lo cual correlaciona directamente con las funciones endocrinas del sinciotrofoblasto y con su fenotipo no invasor.

Cuantificación de MMP-9 secretada por el trofoblasto aislado de placenta normal de un embarazo a término

El cambio en la cantidad total de MMP-9 secretada durante la diferenciación del trofoblasto sugiere que estos dos sucesos están relacionados, como se sugiere en la bibliografía. Por lo tanto, el contenido de MMP-9 fue mayor los días uno y dos, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio mononuclear, mientras que el contenido disminuyó el día tres y cuatro, cuando el fenotipo del trofoblasto fue de predominio multinuclear o de sinciotrofoblasto. No hay antecedentes en la bibliografía que muestren la expresión de esta enzima durante el proceso de diferenciación *in vitro*. Esta relación es importante, ya que puede explicar, en parte, el comportamiento invasor del trofoblasto durante la implantación. Por ejemplo, el trofoblasto invade y remodela el tejido materno mediante la degradación de su matriz extracelular. Para ello utiliza su capacidad degradativa relacionada con MMP-9 y este suceso se corresponde con su fenotipo mononuclear de célula altamente invasora. La fase invasora termina cuando el trofoblasto se localiza en la superficie interna de las arteriolas invadidas y forma una cubierta de sinciotrofoblasto, de modo que se convierte en una célula estacionaria no invasora y, en consecuencia, su capacidad degradativa, influida por MMP-9, disminuye.

Un dato importante para el análisis del significado biológico de este modelo fue que la cantidad de enzima en forma activa fue siempre baja (16.4%) en relación con la cantidad de enzima total. Esto sugiere que con las condiciones de cultivo se activa una porción limitada del total de la enzima secretada, y esta activación es constitutiva, ya que la cantidad de enzima activa se mantuvo constante y no se modificó durante el cultivo. Este experimento demuestra que el trofoblasto aislado es responsable de activar una cantidad limitada de MMP-9 y no tiene la capacidad de activar la mayor parte de la enzima que secreta

durante el cultivo. En consecuencia, se puede sugerir que el mecanismo o mecanismos que completan la activación de la enzima clave en el proceso de invasión no se encuentran en el trofoblasto aislado. Para poder entender su función *in vivo* son necesarios: factores exógenos que estimulen al trofoblasto para activar la MMP-9 que secreta o factores que actúen como activadores directos de la enzima secretada. Es probable que los factores exógenos responsables de la activación estén en el ambiente uterino que acompaña la implantación del trofoblasto. Sin embargo, en las condiciones experimentales que se utilizaron en este trabajo es muy probable que la baja tasa de invasión documentada en el sistema de Matrigel correlacione con las cantidades referidas de enzima activa. Esto es una limitante de este modelo experimental, pero no impide la evaluación del efecto de los mediadores que potencialmente están implicados en condiciones normales o patológicas como en la preeclampsia.

REFERENCIAS

- Schultz GA, Edwards R. Biology and genetics of implantation. *Dev Gen* 1997;21:1-5.
- Norwitz ER, Chust OA, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001;354(19):1400-8.
- Bowen JA, Hunt SJ. The role of integrin in reproduction. *PSEBM* 2000;223:331-43.
- Bass KE, Li H, Hawkes SP, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase -3 expression is upregulated during human cytotrophoblast invasion *in vitro*. *Dev Gen* 1997;21:61-67.
- Potgens AJ, Schmitz U, Bose P, et al. Mechanisms of syncytial fusion. *Placenta* 2002;23:107-13.
- Kaufmann P, Black SH, Uppertz B. Endovascular trophoblast invasion. *Biol Reprod* 2003;69:1-7.
- Nagamatsu T, Fujii T, Ishikawa T, et al. A primary cell culture system for human cytotrophoblasts of proximal cytotrophoblast cell columns enabling *in vitro* acquisition of the extra-villous phenotype. *Placenta* 2004;25:153-65.
- Librach C, Werb Z, Fitzgerald M, et al. 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. *J Cell Biol* 1991;113:437-49.
- Fisher SJ, Cui T, Zhang L, et al. Adhesive and degradative properties of human placental cytotrophoblast cells *in vitro*. *J Cell Biol* 1989;109:891-902.
- Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along invasive pathway, *in vivo*. *J Clin Invest* 1999;99:210-22.
- Damsky CH, Librach C, Lim KH, et al. Integrin switching regulate normal trophoblast invasion. *Development* 1994;120:3657-66.
- Kliman HJ, Nestler JE, Sermasi E, Sanger JM, Strauss JF. Purification, characterization, and *in vitro* differentiation of cytotrophoblasts from human term placentae. *Endocrinology* 1986;118:1567-82.
- Frendo JL, Olivier D, Cheynet V. Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol Cell Biol* 2003;23(10):3566-74.
- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-60.
- Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809-18.

Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Iztacala

2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN (aprobado por el H. Consejo Técnico)

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.

Evaluación de un microarreglo de anticuerpos en fase sólida para el estudio de quimiocinas secretadas por la membrana corioamniótica*

Nardhy Yadira Gómez López,** Guadalupe Estrada Gutiérrez,** Jorge Beltrán Montoya,** Felipe Vadillo Ortega**

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Objetivo: en las etapas finales del embarazo comienza una red de señalización que consiste en diferentes citocinas, quimiocinas y moléculas efectoras de naturaleza proteica. Debido a que esta red es compleja y difícil de estudiar en su contexto completo, el propósito de este trabajo es analizar la utilidad de un método de análisis proteómico que se base en anticuerpos en fase sólida, el cual permita distinguir la presencia simultánea de diferentes moléculas en muestras biológicas.

Tipo de estudio: biomédico experimental.

Material y método: se obtuvieron explantes de membranas corioamnióticas de mujeres con: embarazos a término, trabajo de parto espontáneo (n = 4) y cesárea (n = 4). Los explantes se incubaron durante 24 horas en medio de cultivo; se homogeneizaron y filtraron para obtener extractos, en los cuales se detectaron, de manera simultánea, diferentes quimiocinas al utilizar un microarreglo de anticuerpos anti-quimiocinas inmovilizados en fase sólida, que comprendió: eotaxina, eotaxina 2, 1-309, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-2, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ y RANTES.

Resultados: en los extractos de membranas corioamnióticas se encontraron las quimiocinas incluidas y la más abundante fue la IL-8. Cuando inicia el trabajo de parto hay tendencia a encontrar todas las quimiocinas en mayor concentración, excepto para RANTES, el cual desaparece cuando inicia el proceso.

Conclusiones: este enfoque metodológico permite señalar que las membranas corioamnióticas de mujeres con embarazo a término secretan diferentes quimiocinas, con un perfil cualitativo que distingue el trabajo de parto. También, este enfoque permite la evaluación rápida de marcadores potenciales de este fenómeno biológico o patológico.

Palabras clave: membrana corioamniótica, microarreglo de anticuerpos en fase sólida, quimiocinas.

ABSTRACT

Objective: At the end of pregnancy, a complex signaling network of cytokines, chemokines and proteic effector molecules is started. Due to such complexity, this network is very difficult to analyze. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of an antibody-based proteomic analysis method to distinguish the simultaneous presence of different molecules in biological samples.

Material and method: Amniochorion explants were obtained from women at term with spontaneous labor (n = 4) and subjected to cesarean section without labor (n = 4). Explants were cultured for 24 h and then homogenated in their own culture media to obtain cell free extracts. Chemokines were identified in these extracts using a commercial array for chemokines that included: eotaxin, eotaxin 2, 1-309, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-2, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ and RANTES.

Results: All the included chemokines were found in amniochorion extracts, being IL-8 the most abundant. However, once labor is present, all chemokines tend to appear in greater concentrations than those from non-in-labor tissues, except for RANTES, which disappeared when labor began.

Conclusion: This methodological approach shows that amniochorion from term pregnancies secrete chemokines with a characteristic qualitative profile during labor. This approach would allow the fast evaluation of potential markers of this phenomenon in physiologic or pathologic conditions.

Key words: amniochorion membrane, solid phase antibody microassay, chemokines.

RÉSUMÉ

Objectif : dans les étapes finales de la grossesse commence un réseau de signalisation composé de différentes cytokines, chimiokynes et molécules effectrices de nature protéique. Du fait de la complexité de ce réseau et de la difficulté de l'étudier dans son contexte complet, le propos de ce travail est celui de faire l'étude de l'utilité d'une méthode d'analyse protéomique qui trouve sa base sur des anticorps en phase solide, laquelle permette de distinguer la présence simultanée de différentes molécules dans des échantillons biologiques.

Type d'étude : biomédical expérimental.

Patients et méthode : on a obtenu des explants de membranes chorio-amniotiques de femmes avec : grossesses à terme, accouchement spontané (n=4) et césarienne (n=4). Les explants ont été incubés pendant 24 heures dans un moyen de culture ; ils ont été homogénéisés.

sés et filtrés afin d'obtenir des extraits, dans lesquels on a détecté, de manière simultanée, différentes chimiokynes lors de l'emploi d'un micro-réglage d'anticorps antichimiokynes immobilisés en phase solide, qui a compris : eotaxine, eotaxine 2, 1-309, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-2, MIG, MIP-1<, MIP-1®, MIP-1™ et RANTES.

Résultats : dans les extraits des membranes chorio-amniotiques on a trouvé les chimiokynes incluses et la plus abondante a été la IL-8. Lorsque commence l'accouchement il y a une tendance à trouver toutes les chimiokynes dans une majeure concentration, sauf pour RANTES, qui disparaît lorsque commence le procès.

Conclusions : cette mise au point méthodologique permet de signaler que les membranes chorio-amniotiques de femmes avec grossesse à terme ségrégent différentes chimiokynes, avec un profil qualitatif qui distingue l'accouchement. De même, cette mise au point permet d'évaluer rapidement les marqueurs potentiels de ce phénomène biologique ou pathologique.

Mots-clé : membrane chorio-amniotique, micro-réglage d'anticorps en phase solide, chimiokynes.

RESUMO

Objetivo: nas etapas finais da gravidez começa uma rede de sinalização que consiste em diferentes citocinas quimiocinas e moléculas efetoras de natureza proteica. Pelo complexo e difícil do estudo desta rede em seu contexto completo, o propósito deste trabalho é analisar a utilidade dum método de análise proteômico baseado em anticorpos em fase sólida que permita distinguir a apresenta simultânea de diferentes moléculas em mostras biológicas.

Tipo de estudo: biomédico experimental.

Pacientes e método: obtiveram-se explantes de membranas coriâmnióticas de mulheres com: gravidezes a término, labor de parto espontâneo (n = 4) e cesáreas (4 = 4). Os explantes se incubaram durante 24 horas em médio de cultivo; homogeneizaram-se e filtraram-se para obter extratos nos quais se detectaram, de forma, simultânea, diferentes quimiocinas ao utilizar um micro-arranjo de anticorpos anti quimiocinas inmovilizados em fase sólida, que compreendeu: eotaxina2, 1_309, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-2, MIG, MIP-1®, MIP-1™ e RANTES.

Resultados: nos extratos de membranas corioamnióticas se encontraram as quimiocinas incluídas e a de maior abundancia foi a IL-8. Quando inicia a labor de parto há tendência a encontrar todas as quimiocinas em maior concentração exeto para RANTES, o qual desaparece quando o processo começa.

Conclusões: este enfoque metodológico permite indicar que as membranas corioamnióticas de mulheres com gravidez a término secretam diferentes quimiocinas com perfil cualitativo que distingue a labor de parto. Este enfoque, também, permite a avaliação, rápida de marcadores potenciais deste fenómeno biológico ou patológico.

Palavras chave: membrana corioamniótica, micro-arranjo de anticorpos em fase sólida, quimiocinas.

La rotura fisiológica de membranas corioamnióticas sucede durante las fases tardías del trabajo de parto normal y habitualmente coincide con la dilatación avanzada del cuello uterino y las contracciones uterinas. La rotura de las membranas, disociada del trabajo de parto, se denomina rotura prematura de membranas.¹ En la actualidad se demostró que la rotura de membranas, en condiciones fisiológicas y patológicas, es un fenómeno complejo que involucra diversos procesos bioquímicos, como: apoptosis, secreción de diversos mediadores inflamatorios y

alteración en la estructura del colágeno que les da soporte. Se sabe que en membranas de tejidos a término la actividad gelatinolítica está aumentada y, como consecuencia, el contenido de colágeno disminuye en relación con membranas pretérmino.²

La colagenolisis en las membranas fetales está controlada por la acción de un grupo de enzimas llamadas metaloproteasas de matriz extracelular (MMP), principalmente de la MMP-9, la cual es una enzima que degrada el colágeno tipo IV, que da soporte al colágeno tipo I y III. A su vez, son componentes abundantes de la matriz extracelular que le da soporte a estos tejidos.³

Diversos estudios sustentan la idea de que durante el trabajo de parto se establece una red de señales alrededor de las membranas fetales, que incluye la participación de citocinas proinflamatorias como la IL-1β y la TNF-α, que a su vez inducen el incremento en la producción de MMP-9.⁴ Si se toma en cuenta que los mediadores de inflamación y las metaloproteasas de matriz extracelular pueden sintetizarse por muchos tipos celulares, resulta complejo establecer el origen de

* Este trabajo obtuvo el segundo lugar del Premio Dr. Eliseo Ramírez para trabajos científicos de investigación básica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Dirección de Investigación y Departamento de Tococirugía y Urgencias del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Felipe Vadillo Ortega, Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000. Tel: 5202-9381. E-mail: fvadillo@servidor.inper.edu.mx

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

las citocinas que actúan durante el trabajo de parto y la rotura fisiopatológica de las membranas. La mayor parte de los estudios están enfocados a que las células residentes de las membranas corioamnióticas son responsables de la producción de estos mediadores. Localmente, el amnios, el corion, los trofoblastos y las células deciduales son capaces de producir citocinas proinflamatorias y MMP-9, con productos bacterianos y en condiciones basales.^{5,6}

Además, en comparación con los primeros meses del embarazo, se conoce que en las etapas finales hay incremento en el número de leucocitos en el cuello uterino, las membranas fetales y la decidua.

Los resultados derivados de trabajos de investigación de este grupo de trabajo permiten proponer que los leucocitos infiltrados en la coriodecidua pueden participar en la rotura de las membranas corioamnióticas, y producen e inducen la producción de mediadores como la IL-1 β y la TNF- α , además de MMP-9 por las células residentes en estos tejidos.⁵ Sin embargo, a la fecha no se conocen con exactitud las señales que propician la llegada de los leucocitos a la coriodecidua.

Diversos datos indican la presencia de quimiocinas en secreciones cervicovaginales y líquido amniótico, lo que sugiere que estas moléculas pueden tener una función de importancia significativa en el reclutamiento de las células que intervienen en la remodelación de los tejidos gestacionales.⁷ Por este motivo, se propone que en las etapas finales del embarazo comienza una red de señalización que consiste en diferentes citocinas, quimiocinas y moléculas efectoras de naturaleza proteica.

Debido a que esta red es compleja y difícil de analizar en su contexto completo, el propósito de este trabajo es analizar la utilidad de un método de análisis proteómico basado en anticuerpos en fase sólida, que permita distinguir la presencia simultánea de diferentes quimiocinas en extractos de membranas corioamnióticas y otras muestras biológicas.

MATERIAL Y MÉTODO

En la Unidad de Tococirugía del Instituto Nacional de Perinatología se obtuvieron membranas corioamnióticas de mujeres con embarazo normal a término (37-40 semanas), sin ninguna enfermedad, evidencia

clínica o microbiológica de infección. Se dividieron en dos grupos:

- 1) Con trabajo de parto espontáneo, sin importar la vía de terminación.
- 2) Sin trabajo de parto y por cesárea.

Obtención de extractos de membranas corioamnióticas

En la sala de expulsión, e inmediatamente después de extraerse la placenta, se tomó una muestra para análisis microbiológico de toda la superficie de las membranas corioamnióticas para descartar una infección. Las membranas corioamnióticas se transportaron al laboratorio en medio Eagle modificado por Dulbecco con antibiótico-antimicótico al 1%. En el laboratorio, y en condiciones de esterilidad, se lavaron con solución salina fisiológica, se extendieron sobre una superficie plana y se hicieron explantes de 45 cm², los cuales se cultivaron en 45 mL de medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con 1% de piruvato de sodio y 1% de antibiótico-antimicótico.

Después de esta incubación, los explantes se homogenizaron con un Polytron (KINEMATICA AG) en su medio condicionado. Se centrifugaron a 4,000 rpm durante 2 horas, se filtraron con una membrana de 0.22 μ (CORNING) y se conservaron a -20 °C hasta su uso.

Identificación de las quimiocinas en los extractos de las membranas corioamnióticas

Las quimiocinas se identificaron en los extractos de membranas corioamnióticas por medio de un microarreglo de anticuerpos anti-quimiocinas comercial *Human Inflammation Antibody Array III* (Chemicon Internacional), que comprende 40 citocinas, entre las que se encuentran 12 quimiocinas: eotaxina, eotaxina 2, 1-309, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-2, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 δ y RANTES.

El ensayo permite detectar quimiocinas por medio de anticuerpos específicos fijados en una membrana. Una vez que las quimiocinas están unidas, se revelan con un segundo anticuerpo biotinilado, un conjugado estreptavidina-peroxidasa y la adición de un sustrato quimioluminiscente. Las diferencias en intensidad de las señales quimioluminiscentes para cada citocina permiten semicuantificar la concentración de cada una de ellas por densitometría.

RESULTADOS

Los resultados del microarreglo de anticuerpos anti-quimiocinas demostraron que en los extractos de membranas corioamnióticas, con y sin trabajo de parto, estaban las 12 quimiocinas incluidas en el ensayo, aunque con diferencias en la intensidad de la señal quimioluminiscente (figura 1).

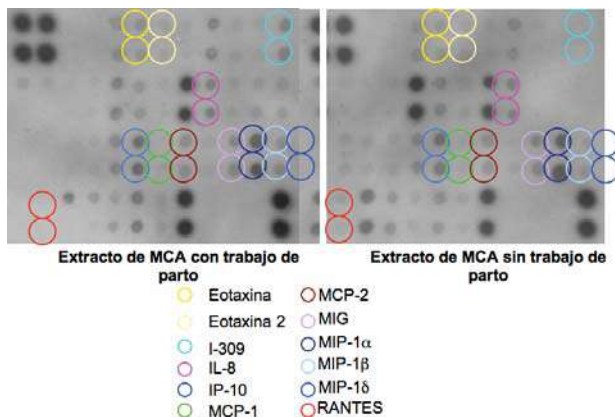


Figura 1. Microarreglo de anticuerpos anti-quimiocinas en los que se hizo reaccionar extractos de membranas corioamnióticas con y sin trabajo de parto. Las quimiocinas detectables en el microarreglo se muestran marcadas por círculos. Los extractos de membranas corioamnióticas con y sin trabajo de parto contienen todas las quimiocinas detectables en el ensayo, aunque con intensidad diferente.

Al hacer el análisis densitométrico de las señales quimioluminiscentes se observó que la IL-8 es la quimiocina más abundante. Sin embargo, existe tendencia a encontrar todas las quimiocinas en mayor concentración una vez que se ha iniciado el trabajo de parto, excepto para RANTES, que desaparece cuando se inicia el proceso (figura 2).

DISCUSIÓN

El papel de las quimiocinas en el embarazo es poco conocido. Sin embargo, diversos estudios indican que estas moléculas se encuentran en secreciones cervicovaginales y en el líquido amniótico de mujeres con embarazo a término.⁷

Como sucede con todas las redes de señalización, uno de los problemas a los que se enfrenta la investigación en el área consiste en la dificultad técnica de poder analizar todos los componentes de manera si-

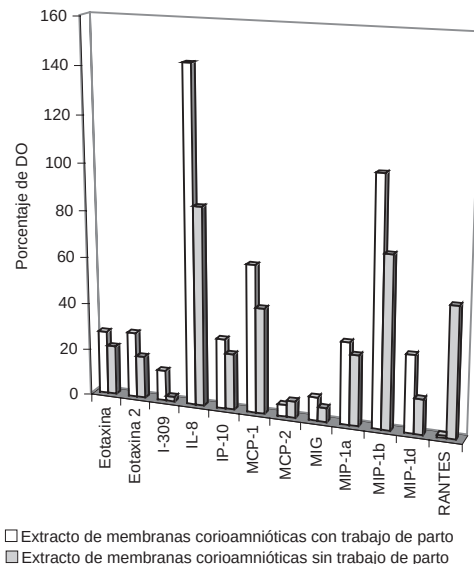


Figura 2. Semicuantificación de la concentración de quimiocinas en los extractos de membranas corioamnióticas por densitometría. El extracto de membranas corioamnióticas, con trabajo de parto, tuvo tendencia a concentración mayor de todas las quimiocinas detectables, comparado con el extracto de membranas corioamnióticas sin trabajo de parto, principalmente la IL-8. La única quimiocina que no se manifestó en el extracto de membranas corioamnióticas, con trabajo de parto, fue RANTES.

multánea y entender el grado de integración funcional de los diferentes componentes celulares y moleculares en la respuesta tisular.

Con las técnicas de la proteómica, este problema parece estar a punto de resolverse, ya que han empezado a desarrollarse técnicas que permiten un enfoque de análisis significativamente mejor al anterior. Un ejemplo de estas técnicas son los microarreglos, los cuales tienen diferentes versiones y deben ser validados para sus usos específicos.

En este trabajo se inició la distinción de la utilidad de un microarreglo de anticuerpos en fase sólida, que abarca las quimiocinas más relevantes que hasta ahora se han identificado. Este enfoque metodológico novedoso proporciona datos que indican que los tejidos gestacionales expresan quimiocinas antes y durante el trabajo de parto, lo que sugiere que pueden tener importancia significativa en el control del tráfico de células hacia los tejidos reproductivos. Los resultados de este estudio mostraron que la IL-8 fue la quimiocina más abundante en los extractos de membranas corioamnióticas; sin embargo, su intensidad tendió a ser

mayor en los extractos de membranas corioamnióticas con trabajo de parto, en comparación con los extractos sin trabajo de parto. Esto coincide con los datos que sugieren que durante el trabajo de parto hay aumento significativo en la expresión del RNAm de la IL-8 en tejidos fetales y, a su vez, este suceso se correlaciona con la aparición de infiltrado leucocitario predominantemente de neutrófilos y macrófagos.⁸

La infiltración de neutrófilos al estroma cervical y la subsiguiente liberación de proteinasas (MMP-8 y MMP-9) podrían tener un papel importante en el trabajo de parto y la rotura de membranas fetales.⁹

En contraste con la IL-8, comparado con los extractos con trabajo de parto, el RANTES fue más abundante en los extractos de membranas corioamnióticas sin trabajo de parto. Aunque esta quimiocina se ha estudiado poco en tejidos gestacionales, los resultados de este estudio coinciden con otras investigaciones. En ellas, no se le relaciona con el trabajo de parto activo, sino con el inicio del embarazo. Además, se comprobó que su concentración disminuye conforme avanza la edad gestacional.¹⁰

Los datos derivados de este trabajo indican que las membranas fetales son capaces de secretar una mezcla compleja de quimiocinas y que lo pueden hacer de manera diferencial durante el trabajo de parto. Estos resultados sustentan la posibilidad de que diferentes células circulantes, como linfocitos y polimorfonucleares, se atraigan hacia el entorno de los tejidos reproductivos, en especial de las membranas corioamnióticas.

Así, las membranas corioamnióticas catalizarían la llegada de células efectoras que podrían participar en los procesos relacionados con el trabajo de parto, como

el catabolismo del tejido conectivo que da soporte a las membranas fetales al debilitar su fuerza mecánica y provocar su rotura.

REFERENCIAS

1. Vadillo OF, Bermejo ML, Pfeffer F. Ruptura prematura de membranas: mecanismos de la enfermedad. *Perinatol Reprod Hum* 1994;8(4):180-9.
2. Vadillo OF, González AG, Furth EE, et al. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniotic fluid increases with labor. *Am J Pathol* 1995;146:148-56.
3. Vadillo OF, Hernández A, González AG, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:137-6.
4. Mitchell MD, Trautman MS, Dudley DJ. Cytokine networking I the placenta. *Placenta* 1993;14:249-75.
5. Vega SR, Estrada GG, Cévulo, VA, Beltrán MJ, Vadillo OF. Caracterización del espacio coriodecidual como un microambiente rico en células efectoras que inducen la rotura de las membranas corioamnióticas durante el trabajo de parto. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:593-601.
6. Young A, Thomson AJ, Ledingham MA, et al. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in miometrium, cervix and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002;66:445-9.
7. Dudley DJ, Edwin SS, Wagoner JV, et al. Regulation of decidual cell chemokine production by group B streptococci and purified bacterial cell wall components. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:666-72.
8. Osman II, Young AI, Ledingham MI, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003;9:41-45.
9. Luo L, Ibaragi T, Maeda M, et al. Interleukin-8 levels and granulocyte counts in cervical mucus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2000;43(2):78-84.
10. Athayde N, Romero R, Maymon E, et al. A role for the novel cytokine RANTES in pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:989-94.

Identificación de la metaloproteasa de matriz extracelular-3 en la membrana fetal de la rata y su posible implicación en la rotura de las membranas corioamnióticas*

Noemí Meraz Cruz,** Jorge Beltrán Montoya,*** Guadalupe Estrada Gutiérrez,** Felipe Vadillo Ortega**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: las membranas corioamnióticas humanas o su equivalente en la rata, funcionan como barrera selectiva durante la gestación y su rotura es parte de los mecanismos implicados durante el trabajo de parto. Se desconocen los mecanismos moleculares que se realizan en este proceso.

Tipo de estudio: modelo animal experimental.

Material y métodos: se analizaron las membranas corioamnióticas (obtenidas al inicio del trabajo de parto) de ratas con embarazos programados y sincronizados. Se determinó la coexistencia y distribución tisular de la metaloproteasa de la matriz extracelular-3 (estromelisin) en estos tejidos.

Resultados: se identificó por primera vez la secreción y localización tisular de la metaloproteasa de matriz extracelular-3 en las membranas fetales. La metaloproteasa de matriz extracelular-3 fue inmunolocalizada en la capa compacta del amnios y su secreción (por las membranas) se confirmó por electroforesis, zimografía y Western blot. Por medio de microscopía confocal se comprobó que la metaloproteasa de matriz extracelular-3 se localiza en los mismos sitios que la metaloproteasa de matriz extracelular-9.

Conclusiones: La rotura de las membranas corioamnióticas se relaciona con la expresión y actividad local de las metaloproteinasas de matriz extracelular. Se ha identificado la coexistencia de la metaloproteasa de matriz extracelular-3 en el amnios de la rata; este elemento se agrega al proceso bioquímico de rotura, ya que la metaloproteasa de matriz extracelular-3 es activador de la metaloproteasa de matriz extracelular-9. Es posible que la función fisiológica de esta enzima esté implicada de manera principal, en el proceso de rotura de las membranas corioamnióticas durante el parto.

Palabras clave: rotura de membranas corioamnióticas, metaloproteasa de matriz extracelular-3, membrana fetal de la rata.

ABSTRACT

Objective: Human corioamniotic membranes, or their equivalent in the rat, function as selective barrier during gestation and their rupture is part of the mechanisms implied in the labor. Molecular mechanisms carried out in this process are unknown.

Type of study: Experimental animal model.

Material and methods: Corioamniotic membranes (obtained at the beginning of the labor) of rats with programmed and synchronous pregnancies were analyzed. The coexistence and distribution of metalloproteinase of extracellular-3 matrix (estromelisin) in these tissues were determined.

Results: Secretion and tissue location of metalloproteinase of extracellular-3 matrix in fetal membranes were identified for the first time. Metalloproteinase of extracellular-3 matrix was immunolocalized in the compact layer of the amnion and its secretion (by the membranes) was confirmed through electrophoresis, zymography and Western blot. By confocal microscopy it was verified that metalloproteinase of extracellular-3 matrix is located in the same places of that of extracellular-9 matrix.

Conclusions: Rupture of corioamniotic membranes relates to the expression and local activity of the metalloproteinases of extracellular matrix. The coexistence of metalloproteinase of extracellular-3 matrix in the amnion of the rat has been identified; this element is added to the biochemical process of rupture, since metalloproteinase of extracellular-3 matrix is an activator of that of extracellular-9 matrix. It is possible that the physiological function of this enzyme is implied, of a main way, in the process of rupture of corioamniotic membranes during the childbirth.

Keywords: rupture of corioamniotic membranes, metalloprotease of extracellular-3 matrix, fetal membrane of the rat.

RÉSUMÉ

Objectif : les membranes chorio-amniotiques humaines ou leur équivalent dans le rat fonctionnent comme barrière sélective pendant la gestation et leur rupture fait partie des mécanismes impliqués pendant l'accouchement.

Type d'étude : modèle animal expérimental.

Matériel et méthodes : on a fait l'analyse des membranes chorio-amniotiques (obtenues au début de l'accouchement) de rats avec des grossesses programmées et synchronisées. On a déterminé la coexistence et distribution tissulaire de la métalloprotéinase de la matrice extracellulaire-3 (stro-mélysine) dans ces tissus.

Résultats : on a identifié pour la première fois la sécrétion et localisation tissulaire de la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-3 dans les membranes fœtales. La métalloprotéinase de matrice extracellulaire-3 a été immunolocalisée dans la couche compacte de l'amnios et sa sécrétion (par les membranes) a été confirmée par électrophorèse, zymographie et Western blot. A l'aide de microscopie confocale on a prouvé que la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-3 est localisée dans les mêmes sites que la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-9.

Conclusions : la rupture des membranes chorio-amniotiques est liée à l'expression et activité locale des métalloprotéinases de matrice extracellulaire. On a identifié la coexistence de la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-3 dans l'amnios du rat ; cet élément s'ajoute au processus biochimique de rupture, car la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-3 active la métalloprotéinase de matrice extracellulaire-9. Il est possible que la fonction physiologique de cette enzyme soit impliquée de manière principale dans le processus de rupture des membranes chorio-amniotiques pendant l'accouchement.

Mots-clé : rupture de membranes chorio-amniotiques, métalloprotéase de matrice extracellulaire-3, membrane fœtale du rat.

RESUMO

Objetivo: as membranas corioamnióticas humanas ou seu equivalente na rata funcionam como barreira seletiva durante a gestação e sua ruptura faz parte dos mecanismos implicados durante a labor de parto. Desconhecem-se os mecanismos moleculares que se realizam neste processo.

Tipo de estudo: modelo animal experimental.

Material e métodos: analisaram-se as membranas corioamnióticas (obtidas ao começo da labor de parto) de ratas com gravidezes programadas e sincronizadas. Determinou-se a coexistência e distribuição tissular da metaloproteínase da matriz extra-celular-3 (estro-melissina) nestes tecidos.

Resultados: identificou-se pela primeira vez a secreção e localização tissular da metaloproteínase de matriz extra-celular-3 nas membranas fetais. A metaloproteínase de matriz extra-celular-3 foi imuno-localizada na capa compacta do amnios e sua secreção (pelas membranas) se confirmou por electroforese, zimografia e Western blot. A través da microscopia confocal se confirió que a metaloproteínase de matriz extra-celular-3 localiza-se nos mesmos lugares que a metaloproteínase de matriz extra-celular-9.

Conclusões: A ruptura das membranas corioamnióticas relaciona-se com a expressão e atividade local das metaloproteínases de matriz extra-celular no amnios da rata: este elemento se adiciona ao processo bioquímico de ruptura pois a metaloproteínase de matriz extra-celular-3 é ativador da metaloproteínase de matriz extra-celular-9. É possível que a função desta enzima esteja implicada, de maneira principal, no processo de ruptura das membranas corioamnióticas durante o parto.

Palavras chave: rotura de membranas corioamnióticas, metaloproteína de matriz extra-celular-3, membrana fetal da rata.

Las membranas corioamnióticas o su equivalente en la rata (membranas corioalantoideas) son estructuras formadas fundamentalmente por tejido conectivo, cuya fuerza de unión se relaciona con las propiedades biofísicas de los principales componentes moleculares (fibras de colágeno, principalmente las de tipo I y III).¹ Cuando estos elementos estructurales se unen con proteoglicanos, fibronectinas,

lamininas y otros tipos de colágeno (tipos genéticos IV, V y VI), conforman la capa compacta del amnios que soporta la mayor parte de la fuerza del tejido.² En la actualidad, se acepta que la rotura de las membranas corioamnióticas durante el parto se relaciona con aumento en la actividad enzimática de las metaloproteinasas de matriz extracelular (familia de enzimas que tienen por sustratos diferentes componentes del tejido conectivo).³ Se han señalado diferentes estímulos que afectan a las células de las membranas. Éstos producen la secreción de metaloproteinasas e inician la degradación de la matriz extracelular; con ello se pierde el soporte estructural y la subsiguiente rotura de las membranas corioamnióticas.⁴ Diferentes investigadores han aportado pruebas que apoyan la coexistencia de estas enzimas en la membrana corioamniótica de diferentes especies (incluida la del humano), las cuales se expresan de manera importante al final de la gestación.⁵⁻⁸ Se sugiere que una de estas enzimas, denominada "metaloproteínase de matriz

* Este trabajo obtuvo el tercer lugar del Premio Dr. Eliseo Ramírez para trabajos científicos de investigación básica presentados por escrito en el 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

** Dirección de investigación.

*** Departamento de tococirugía y urgencias. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Felipe Vadillo Ortega. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel: 5202-9381. E-mail: fvadillo@servidor.inper.edu.mx

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

extracelular-9", está implicada de manera selectiva al momento del parto; por lo tanto, puede utilizarse como marcador bioquímico para este suceso.⁹ Una investigación en ratas analizó la expresión y actividad de las metaloproteinasas de matriz extracelular (2 y 9; gelatinasas) en las membranas corioamnióticas a diferentes etapas de la gestación. Ésta demostró que la metaloproteinasa de matriz extracelular-9 se expresaba y secretaba sólo en la etapa cercana al trabajo de parto. Hasta la fecha se ha identificado en estado de proenzima y se desconoce el o los mecanismos de activación durante el parto.¹⁰ Los resultados sugieren que la membrana corioamniótica (en un microambiente) expresa los mecanismos de activación enzimática que pueden estar relacionados con otros sucesos durante el trabajo de parto para producir la rotura de las membranas fetales.

Los mecanismos fisiológicos de activación de las metaloproteinasas de matriz extracelular son poco conocidos. Las enzimas descritas en otros sistemas incluyen un miembro de la misma familia denominada: "metaloproteinasa de matriz extracelular-3 o estromelisin." Las estromelisininas son un subgrupo de las metaloproteinasas que comprenden: estromelisinina-1 (metaloproteinasa-3), estromelisinina-2 (metaloproteinasa-10), estromelisinina-3 (metaloproteinasa-11) y matrilisina (metaloproteinasa-7). Estas enzimas son capaces de degradar componentes de la matriz extracelular como colágeno tipo IV, laminina y proteoglicanos. Además, la estromelisinina-1 interviene en la activación de las procólagenas (como la prometaloproteinasa de matriz extracelular-1¹¹ y la prometaloproteinasa de matriz extracelular-9¹²). La estromelisinina-2 influye en la activación de la prometaloproteinasa-8;¹³ se ha demostrado que las células epiteliales producen matrilisina (enzima que degrada los componentes de la matriz extracelular, como los proteoglicanos, elastinas no solubles y fibronectinas).¹⁴

La actividad proteolítica de las metaloproteinasas (gelatinasas y estromelisininas de las membranas corioamnióticas) degrada los componentes que forman la matriz extracelular de la membrana basal e interrumpen su integridad. Al encontrarlas en este tejido, es posible plantear que las estromelisininas y las gelatinasas estén implicadas de diferentes for-

mas en el proceso de rotura de las membranas. El propósito de este trabajo fue identificar el grupo de metaloproteinasas en extractos de tejido de membranas corioamnióticas, horas antes de que inicie el trabajo de parto en la rata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestras biológicas

Se utilizaron ratas de 250 g de peso de la cepa Wistar. Los animales recibieron la misma alimentación y agua *ad libitum*. Se sincronizaron con ciclos de luz-oscuridad 12/12, lo que permitió tener animales con 21 días de gestación. Se realizaron frotis vaginales diarios a todas las ratas para dar seguimiento a su ciclo estral. Se formaron grupos de cuatro ratas hembras (en etapa de proestro) por un macho y permanecieron juntos durante 24 horas. Al momento de retirar al macho se realizó citología vaginal y las ratas con espermatozoides se consideraron en el día uno de gestación.

Las ratas se sacrificaron en el día 21, aproximadamente 12 horas antes del trabajo de parto (periparto). Las membranas fetales fueron colectadas y colocadas en solución amortiguadora (mM): trizma base 50, CaCl₂ 20, NaCl 150 y azida de sodio al 0.02%, pH 7.4.

Se preparó el extracto por homogenización en polytron (Brinkman Instruments, USA); en el que se realizaron las determinaciones que se describen adelante. El tratamiento de las muestras se hizo a 4°C. Los homogenizados se centrifugaron a 10,000 x g durante 15 minutos; se colectó el tejido para tratarse en solución amortiguadora (mM): trizma base 50, EDTA 40 mM, NaCl 150 y azida de sodio al 0.02%, pH 7.4. Se colectó el sobrenadante y la concentración de proteínas se determinó por el método de Bradford.¹⁵ El estándar de referencia fue albúmina bovina.

Zimografía

Para identificar las proteínas con actividad de gelatinasas, las alícuotas de extractos de tejido se corrieron en geles de poliacrilamida-SDS al 8%, copolimerizados con 1% de gelatina.⁹ Se utilizó sistema con formato de minigel (Bio-Rad, Richmond, CA. USA). Se aplicaron 10 µg de proteína/carril en condiciones no desnaturizantes.

Después de la electroforesis se lavaron los geles con tritón X-100 al 2.5% (2 x 15 min) y se incubaron durante la noche a 37°C en (mM): trizma base 50, CaCl₂ 20, NaCl 150, pH 7.4. Los geles idénticos se incubaron con 1,10- de ortofenantrolina (80 mM). Al finalizar la incubación fueron teñidos con azul de Coomassie R-250 y desteñidos en ácido acético al 7.5% y metanol al 5%.

Cada corrida incluyó un carril con sobrenadante de la línea celular U-937 (como control de la actividad para la metaloproteinasa-9 y 2). Las zonas de actividad enzimática se observaron como bandas claras de lisis contra el fondo azul; éstas se analizaron por densitometría (equipo UVP Bioluminescence System; Upland, CA. USA).

Para identificar la actividad enzimática de la estromelina se utilizaron geles de poli(acrilamida)-SDS al 8% que tuvieron como sustrato caseína, a concentraciones finales de 1 mg/mL.¹⁶ Después de la electroforesis se aplicó el mismo procedimiento para los geles con gelatina. Se corrieron de manera simultánea patrones de peso molecular con rangos de 0 a 200 kDa.

Electroforesis SDS y Western blot

Los extractos de las membranas se analizaron con la aplicación de 5 µg de la proteína (por carril) en geles de poli(acrilamida)-SDS al 10% en condiciones reductoras. Al término de la corrida se hizo la tinción con azul de Coomassie R-250 y destiñeron con ácido acético al 7.5% y metanol al 5%.

La transferencia de proteínas (PVDF; Amersham Biosciences, NJ, USA) a las membranas se realizó en un periodo de 18 horas a 40 V (4°C).¹⁷ El revelado de las membranas se hizo con anticuerpos monoclonales específicos para metaloproteinasa-3 (Ab-1) y metaloproteinasa-9 (Ab-3)(Calbiochem, La Jolla, CA). Los anticuerpos primarios se detectaron con los reactivos del equipo VectaStain ABC (Vector, Burlingame, CA).

En todas las pruebas se utilizaron (como control) las enzimas recombinantes purificadas, específicas para cada una de las metaloproteinasas de matriz extracelular (Calbiochem, La Jolla, CA). El análisis de las bandas se realizó por densitometría con UVP Bioluminescence System (Upland, CA).

Inmunohistoquímica

Las membranas corioamnióticas se cortaron por fragmentos y se fijaron en formol al 10%; se incluyeron en parafina para procesarse por inmunohistoquímica con la utilización de anticuerpos anti-MMP-9 y anti-MMP-3 mediante el método de detección Envision (Dako Envision System-Peroxidase. CA; USA).

Microscopía confocal

Los fragmentos de membranas corioamnióticas se lavaron con PBS (pH 7.4), se fijaron en formol al 10% y se incluyeron en parafina para procesarse por inmunohistoquímica fluorescente. Se realizó doble tinción de las membranas corioamnióticas; se utilizó la combinación de los anticuerpos primarios: anti-MMP-9 (marcado con isotiocianato de fluoresceína) y anti-metaloproteinasa-3 (Calbiochem[®] Biochemicals, La Jolla, CA). Este último se identificó con anticuerpos secundarios, marcados con Alexa fluor 568 (Molecular Probes, Eugene, Oregon). Las preparaciones se colocaron en el reactivo Vectashield (Vector Laboratories, England) con cubreobjetos y se analizaron por microscopía confocal (Axiowert 100 M, Carl Zeiss, Germany).

RESULTADOS

La detección de las metaloproteinasas (en los sobrenadantes de las membranas corioamnióticas) se realizó con diferentes sustratos. La figura 1A muestra el zimograma obtenido al correrse el extracto de las mem-

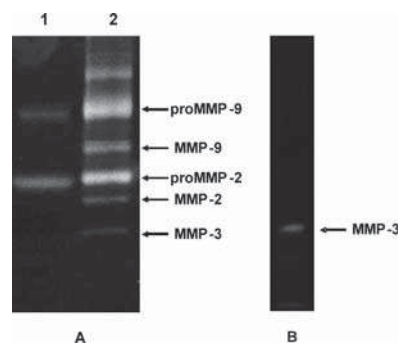


Figura 1. Alícuotas de los extractos de membranas corioamnióticas 12 horas antes del trabajo de parto, analizados por la técnica del zimograma. **Panel A.** Muestra la actividad obtenida sobre gelatina. El carril 1 corresponde a los marcadores de la actividad de la prometaloproteinasa-9 y prometaloproteinasa-2. El carril 2 muestra todas las metaloproteinasas que secretan las membranas corioamnióticas. **Panel B.** Se observa la misma muestra, corrida en gel de caseína (sustrato específico para la metaloproteinasa-3).

branas. Se observaron bandas con pesos moleculares de 92, 82, 72, 65 y 45 kDa (de acuerdo con el patrón de peso molecular y control de las células U-937). Las bandas corresponden a prometaloproteína-9, metaloproteína-9, prometaloproteína-2, metaloproteína-2 y metaloproteína-3. Se observaron también bandas de peso molecular elevado (115 kDa).

Para la detección de la última banda en el gel de gelatina (metaloproteína-3), la muestra se aplicó en gel de caseína (sustrato específico para esta enzima) y se observó la banda de lisis con mayor intensidad (figura 1). Las otras bandas mostraron poca actividad con este sustrato.

SDS-PAGE y Western blot

Las alícuotas de las membranas corioamnióticas se corrieron en geles de acrilamida. Estas mostraron bandas que, de acuerdo con el marcador de pesos moleculares, correspondieron a prometaloproteína-9, metaloproteína-9, prometaloproteína-2, metaloproteína-2 y metaloproteína-3 (figura 2A). La identificación de las metaloproteinasas se confirmó con el análisis de Western blot (figura 2B), en el cual se observó la banda correspondiente para la metaloproteína-3 en estado de proenzima.

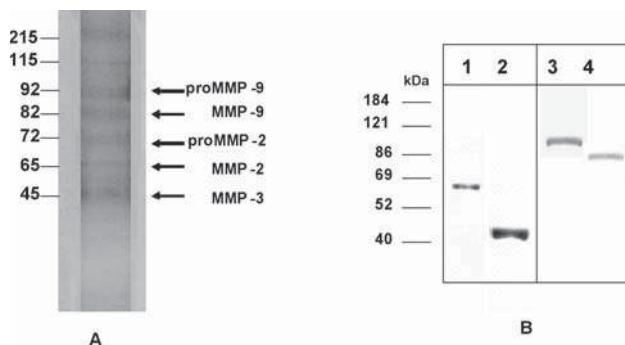


Figura 2. Panel A. 5 µg del extracto de membranas corioamnióticas se corrieron en geles de poliácridamida-SDS (en condiciones desnaturalizantes). En el gel se muestran las bandas obtenidas con sus pesos moleculares correspondientes. **Panel B.** Western blot de la misma muestra en el que se utilizaron anticuerpos monoclonales contra la metaloproteína-3 y 9. El carril 1 muestra la banda correspondiente para la prometaloproteína-3 y carril 2 corresponde a la metaloproteína-3. El carril 3 corresponde a la banda de proenzima de la metaloproteína-9 y el carril 4 muestra la banda para la enzima activa.

Se realizó el análisis densitométrico para efectos de cuantificación de las bandas cuyo fondo de la membra-

na se utiliza como blanco; el equipo asignó unidades de densidad a cada banda. La banda inmunorreactiva para la prometaloproteína-3 (figura 2B, carril 1) se observó cuatro veces más que la metaloproteína-3 (figura 2B, carril 2). La correlación entre proenzima y enzima activa para la prometaloproteína-9 fue de 2:1 (figura 2B; carril 3 y 4).

Inmunohistoquímica y microscopía confocal

En cada técnica se corrieron ensayos con fragmentos de membranas corioamnióticas para visualizar ambas enzimas. La figura 3A muestra las membranas corioamnióticas teñidas con hematoxilina y eosina. En la figura 3B y 3C se observa la inmunolocalización de la metaloproteína-3 y 9, respectivamente. Ambas enzimas se localizaron en la membrana basal y con mayor claridad en las células del amnios y corion. Estos resultados se verificaron con los cortes preparados para la microscopía confocal; la doble tinción fue positiva para las dos enzimas.

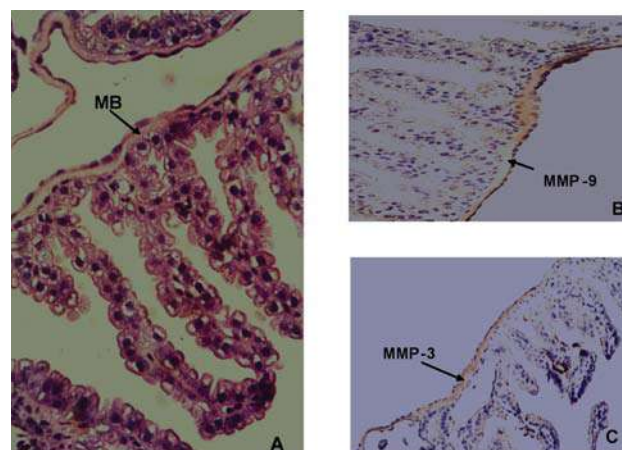


Figura 3. Análisis inmunohistoquímico de las membranas corioamnióticas, en el que se utilizaron anticuerpos para la metaloproteína-9 (panel B) y estromelina (metaloproteína-3; panel C). Muestra las dos enzimas en la membrana basal (MB). Las células de las membranas corioamnióticas muestran una señal muy débil. En el panel A se observa la estructura de las membranas corioamnióticas de la rata, teñidas con hematoxilina y eosina. (Ampliación de la fotografía 40X).

MMP-3 colocalizó con MMP-9, se observó la señal de forma clara en la membrana basal (figura 4D). La sensibilidad de esta técnica permite observar que las células de la membrana corioamniótica tienen cantidades menores de estas enzimas (figura 4B y 4C).

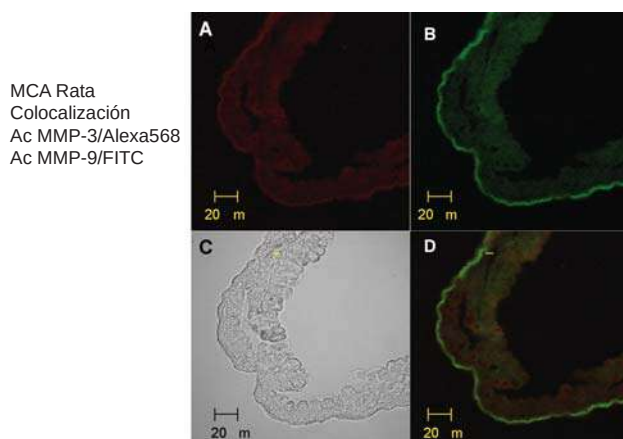


Figura 4. Microscopía confocal. Las membranas corioamnióticas se procesaron para analizarse con microscopía confocal. El panel A corresponde a la señal obtenida con el anticuerpo monoclonal anti-metaloproteinasas-3 (en color rojo). El panel B muestra la señal correspondiente a la anti-metaloproteinasas-9 (color verde). En el panel D se observa la señal obtenida en el tejido después de la aplicación de doble tinción para la búsqueda de ambas metaloproteinasas (color rojo y verde) en las membranas corioamnióticas. La señal en color amarillo-naranja corresponde a la confluencia de respuesta para ambos anticuerpos y muestra la ubicación de las metaloproteinasas en la membrana corioamniótica. El panel C corresponde a la microscopía de contraste de fase. Región de membrana corioamniótica que se procesó para la doble tinción. (Ampliación de la fotografía 63X).

DISCUSIÓN

La expresión de gelatinasas, estromelinas e inhibidores de las metaloproteinasas de matriz extracelular se ha observado en membranas fetales humanas.^{4,6,9,18,19} Por lo general, se les relaciona con infecciones intraamnióticas, cuya producción de enzimas (en la degradación la matriz extracelular) ocasiona el desequilibrio en la morfofostasis tisular, aumento de la actividad proteolítica y en la mayor parte de los casos, rotura de las membranas. Este proceso se ha observado antes del término de la gestación y da origen a la rotura prematura de membranas.

Se ha comprobado que la metaloproteinasas-9 tiene función importante en el proceso bioquímico de la rotura de membranas; sin embargo, otras enzimas (como las estromelinas) intervienen en la reestructuración y degradación del tejido conectivo al utilizar diferentes vías. Las estromelinas degradan el colágeno tipo IV en las membranas basales e interrumpen la interacción entre las células del amnios y corion con

los componentes de la matriz extracelular. Además, intervienen directamente sobre los proteoglicanos, lamininas y elastinas, cuyas moléculas (en conjunto con las fibras de colágeno) proporcionan estabilidad estructural a la membrana.

Este estudio demuestra los resultados obtenidos en los extractos de la membrana corioamniótica de la rata. Se confirmó la secreción de las enzimas metaloproteinasas-2 y 9, además de otro miembro de las metaloproteinasas de la matriz extracelular que no se ha descrito en las membranas fetales: "la estromelina-1 o metaloproteinasas-3." Fue posible verificar su coexistencia por cuatro técnicas moleculares diferentes (zimografía en gelatina, caseína, SDS-PAGE y Western blot). Su identificación permite señalar que la metaloproteinasas-3 tiene función importante en la degradación de los componentes de la matriz extracelular y eventual reestructuración o destrucción de las membranas basales.

Varios reportes demuestran que la metaloproteinasas-3 es capaz de activarse a formas latentes de otras metaloproteinasas de la matriz extracelular. Esto abre la posibilidad de explicar los hallazgos relacionados con la metaloproteinasas-9 en estado de proenzima. Hasta hoy se desconocen los mecanismos implicados en el proceso de su activación durante el trabajo de parto.

En apoyo a la posible participación de la metaloproteinasas-3 en la activación de la metaloproteinasas-9 se encontró, mediante la técnica Western blot, que 12 horas antes del trabajo de parto existe mayor cantidad de la metaloproteinasas-3 en su forma activa, lo que coincide con la identificación de la mayor cantidad de la metaloproteinasas-9 tisular. Sólo durante el trabajo de parto puede detectarse en su forma activa. De acuerdo con el ensayo de inmunohistoquímica, las membranas corioamnióticas producen las metaloproteinasas-3 y 9. Éstas se secretan en la capa compacta donde hay mayor cantidad del sustrato, el cual debe degradarse para efectuar la rotura de las membranas.

Se ha demostrado, mediante otros modelos experimentales, que la metaloproteinasas-3 tiene función importante en el mecanismo de activación de la metaloproteinasas-9. Ogata y sus colaboradores²⁰ reportaron que la estromelina-1 reacciona con la gelatinasa de 92 kDa (metaloproteinasas-9) y la convierte a su forma

activa de 82 kDa. Por lo tanto, el microambiente de las membranas corioamnióticas (de ambas enzimas), hace posible su interacción para que la metaloproteínasa-9 se modifique de su estado de enzima latente a enzima activa.

Con esta información puede estudiarse el mecanismo que ocurre 12 horas antes del parto de la rata, con el propósito de identificar nuevas funciones relacionadas con la regulación del proceso de rotura de las membranas, el trabajo de parto normal o su participación alterada en la rotura prematura de las membranas corioamnióticas.

El uso de modelos animales permite conocer los mecanismos implicados en los tejidos humanos, que en comparación con los modelos animales, no es posible extraer muestras a diferentes tiempos de la gestación y del trabajo de parto.

REFERENCIAS

1. Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, Dalgleish, et al. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V y VI and their ultrastructural organization in term fetal membranes. *Placenta* 1993;14:385-406.
2. Meinert M, Eriksen GV, Petersen AC, Helmiä RB, et al. Proteoglycans and hyaluronan in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):679-85.
3. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Circ Res* 2003;92:827-39.
4. Vadillo OF, Hernández MA, Meraz CN, Monzón BF, et al. Participación de las metaloproteasas de matriz extracelular en la ruptura prematura de membranas fetales: un modelo fisiopatológico novedoso. *Ginec Obst Mex* 1992;60:79-85.
5. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:914-20.
6. Goldman S, Weiss A, Eyali V, Shalev E. Differential activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and deciduas, associated with labour. *Mol Hum Rep* 2003;9:367-73.
7. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, et al. Matrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1545-53.
8. Angus SR, Segel SY, Hsu CD, to-cksmith GJ, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1232-8.
9. Vadillo Ortega F, González Ávila G, Furth EE, Lei H, et al. 92 kDa type-IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor. *Am J Pathol* 1995;146:148-56.
10. Meraz Cruz N, Molina DG, Vadillo Ortega F. Cambios secuenciales de metaloproteinasas de matriz extracelular durante la gestación y el trabajo de parto en el corioalantoides de la rata. *Rev Invest Clin* 2003;55:36-42.
11. Murphy G, Cockett MI, Stephens PE, Smith BJ, Docherty AJ. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J* 1987;248:265-8.
12. Shapiro SD, Fliszar CJ, Broekelmann TJ, Mecham RP, et al. Activation of the 92-kDa gelatinase by stromelysin and 4-aminophenyl-mercuric acetate. Differential processing and stabilization of the carboxyl-terminal domain by tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP). *J Biol Chem* 1995;270:6351-6.
13. Knauper V, Murphy G, Tschesche H. Activation of human neutrophil procollagenase by stromelysin-2. *Eur J Biochem* 1996;235:187-91.
14. Wilson CL, Matrisian LM. Matrilysin. An epithelial matrix metalloproteinase with potentially novel functions. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:123-36.
15. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54.
16. Qin X, Garibay Tupas J, Chua PK, Cachola L, Bryant-Greenwood GD. An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. I. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue plasminogen activator. *Biol Rep* 1997;56:800-11.
17. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Biotechnology* 1992;24:145-9.
18. Vettraino IM, Roby J, Tolley T, Parks WC. Collagenase-I, stromelysin-I, and matrilysin are expressed within the placenta during multiple stages of human pregnancy. *Placenta* 1996;17:557-63.
19. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Presence of four tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1,-2,-3,-4) in human fetal membranes. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:395-400.
20. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase-9. *J Biol Chem* 1992;267:3581-4.



Hace 55 años

Cirugía en el parto vaginal

Por el Dr. José RÁBAGO.
Profesor de Clínica Obstétrica.
Universidad Nacional de México.

Si consideramos la cirugía en su sentido etimológico estricto, que quiere decir todo lo que se ejecuta con las manos, quedarían incluídas en este trabajo todas las maniobras que el partero puede ejecutar para extraer el feto a través del canal pelvi-genital; pero, si limitamos la definición de cirugía únicamente a las intervenciones cruentas, nos encontramos que, en el parto vaginal podremos aplicar la cirugía con dos finalidades:

1º.- La sección de las porciones del canal blando del parto que se oponen a la progresión del feto.

2º.- La reparación de los traumatismos que el paso del feto puede ocasionar en dicho canal.

OPERACIONES SOBRE EL CUELLO Y SEGMENTO INFERIOR UTERINOS

Desde los primeros tiempos de la cirugía obstétrica los parteros se encontraron ante la necesidad de evacuar rápidamente el útero de su contenido por padecimientos generales o locales, que ponían en inminente peligro la vida de la madre; y siendo en aquella época prohibida la vía abdominal por su peligrosidad extraordinaria apelaban a lo que Ambrosio PARÉ llamó "L'accouchement forceé", que consistía en dilatar manualmente el cuello y efectuar una versión por maniobras internas, seguida de la extracción del feto. Este proceder tenía como consecuencia casi habitual la muerte del producto y muy frecuentemente grandes desgarros del cuello, que cuando se propagaban al segmento inferior ocasionaban la muerte de la madre. Así pues, al advenimiento de la antisepsia y de la anestesia, la evacuación rápida del útero se hizo casi siempre por vía abdominal. Sin embargo, en algunos

casos, el estado de gravedad en que se encontraban las pacientes hacía temer su muerte durante o a consecuencia de la intervención abdominal; y esto fue lo que condujo a DUHRSEN a inventar la cesárea vaginal.

Cesárea vaginal

Anestesiada la enferma y después de una asepsia rigurosa de la vagina, se toma el cuello con pinzas de garras; tirando de él hacia abajo y levantando la pared anterior de la vagina con una valva se pone a la vista el fondo de saco vaginal anterior.

En este fondo de saco se practica una incisión que unos la ejecutan longitudinal y otros transversal y otros ligeramente arqueada.

Una vez seccionada la vagina se despega con un dedo cubierto con una gasa el tabique vésico-uterino a la mayor altura posible; siendo esta maniobra sumamente fácil en la embarazada por la gran laxitud de los tejidos. Entre las dos pinzas de garras se secciona verticalmente el cuello sobre la línea media hasta la altura del fondo de saco anterior ya abierto. Se colocan otras dos pinzas cerca del ángulo de la incisión, se hace tracción hacia abajo para tener a la vista el segmento inferior y se hace un nuevo corte; se aplican otras dos pinzas más arriba, se vuelve a seccionar y así sucesivamente, hasta que se corta totalmente la cara anterior del segmento inferior del útero.

Entonces se procede a extraer el feto por medio de una versión interna sacándose a continuación la placenta; se ejecuta luego la reconstrucción, suturando con puntos separados de catgut la pared uterina desde el ángulo superior de la incisión hasta la punta del cuello. Luego se cierra la colpotomía dejándose una pequeña canalización en el centro de la sutura.

Esta operación no es aplicable en el embarazo a término pues no da la amplitud suficiente para el paso fácil de la cabeza. Actualmente la emplean algunos

* Reproducido de: Ginecología y Obstetricia de México 1951;VI:401-406.

autores para la interrupción rápida del embarazo entre los tres y los seis meses, dado que la dilatación instrumental del cuello no alcanza la amplitud suficiente para permitir el paso de la cabeza de un feto de más de tres meses de vida intrauterina.

INCISIONES DEL CUELLO DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

Son frecuentes las ocasiones en que, durante el trabajo de parto, el cuello uterino no se dilata y esto impide la progresión del feto.

La dilatación artificial del cuello pone a contribución su elasticidad; es decir, que el cuello se dilatará tanto como se lo permita dicha cualidad; pero llegada ésta a su límite, una mayor dilatación sólo se logrará a expensas de una ruptura. Cuando la elasticidad está perdida por algún proceso patológico, ya sea transitorio como el edema o la infiltración serosanguinolenta, ya sea permanente como la esclerosis cicatricial o las neoplasias cervicales, entonces la dilatación artificial será imposible. En vista de esto, cada día se desechan más las maniobras dilatadoras y se apela con más frecuencia a las incisiones del cuello o a la operación cesárea. Las incisiones simples del cuello tan sólo deben alcanzar su porción intravaginal, o sea que deben llegar hasta los fondos de saco. Por lo tanto, sólo deben aplicarse cuando la cabeza fetal está profundamente encajada en la excavación pélvica y forrada por decirlo así por el cuello y el segmento inferior; de modo que, una vez hechas las incisiones, la cabeza tenga paso libre a la vagina.

El sitio en que se practiquen las incisiones y el número de ellas varía según los autores. DUHRSEN que fue quien las introdujo en la práctica obstétrica aconsejaba hacer numerosas y pequeñas incisiones en el contorno del orificio cervical.

Las grandes incisiones del cuello van desde el orificio cervical hasta los fondos de saco vaginales. Si se trata solamente de edema del labio anterior del cuello que, formando una especie de cuña que estorba la progresión de la cabeza, bastará solamente con una incisión en la parte media de dicho labio para suprimir el obstáculo.

Pero, fuera de estos casos, hay que practicar dos o tres incisiones. La mayoría de los autores recomien-

dan incidir sobre la línea media en el labio anterior y posterior del cuello; pero teniendo en cuenta que la incisión sobre el labio anterior puede lesionar la vejiga, nosotros preferimos seguir el consejo de DE LEE quien recomienda practicar tres incisiones: una posterior sobre la línea media y dos oblicuas hacia adelante, de modo que quedan en la dirección en que el horario del reloj señala las dos, las seis y las diez.

Como generalmente las incisiones van seguidas de la extracción del feto con forceps, hay que ser sumamente cuidadoso; tanto en el momento de la aplicación de las cucharas, como en la extracción, para evitar el traumatismo de los colgajos del cuello. En la extracción deberá evitarse la rotación de la cabeza en la excavación pélvica; pues esto trae como consecuencia el arrancamiento de los colgajos. Dicha maniobra se efectuará cuando la cabeza haya llegado al piso perineal.

CATHALÁ, que ha hecho un estudio cuidadoso de esta operación, señala como requisito indispensable para que la cabeza pase a través de las incisiones, sin distender los tejidos, que la distancia entre el orificio cervical y el fondo del saco vaginal debe ser de ocho centímetros y METZGER recuerda que el dedo índice es aproximadamente de esa longitud. Por tanto, si introducimos la punta del dedo hasta el fondo de saco lateral, el orificio del cuello deberá quedar al nivel de la raíz del dedo.

Una vez extraído el feto y la placenta, se procederá a suturar las incisiones, poniéndolas a la vista por medio de valvas vaginales del mayor tamaño y haciendo tracciones sobre los colgajos por medio de pinzas.

Las pinzas de garras de POZZI o de MUSEAUX tienen el inconveniente de que desgarran los tejidos demasiado blandos del cuello.

Los norteamericanos aconsejan sustituirlas con las pinzas porta-esponjas, llamadas por ellos "*Dressing Forceps*", que no laceran los tejidos. Otros autores pasan una hebra de catgut grueso en la extremidad inferior de los colgajos y se sirven de ella para hacer la tracción.

EPISIOTOMÍA

En el trabajo de parto el perineo opone una resistencia a la salida de la cabeza fetal. Esta resistencia debe

ser vencida por la contracción uterina, que ayudada por las contracciones de los músculos de la pared abdominal, expulsa al feto hacia el exterior. En los casos normales la resistencia perineal va cediendo más o menos rápidamente, hasta que al fin el feto logra pasar.

Cuando existe un estado patológico que aumenta la resistencia, como sucede en las primíparas viejas, en las cuales algunos haces musculares han sufrido la degeneración fibrosa o cuando existe una gruesa cicatriz consecutiva a una plastía perineal, el tránsito de la cabeza del producto es detenido o retrasado por largo tiempo y puede aparecer el sufrimiento fetal.

Por otra parte, puede suceder que los tejidos perineales se encuentren edematosos, (ya sea a consecuencia del apoyo prolongado de la cabeza sobre ellos o del pujo intempestivo de la enferma o de padecimiento hidropígeno); la piel y la mucosa pueden estar alteradas por la presencia de lesiones cutáneo-mucosas como sífilides o papilomas. Estas alteraciones hacen que el perineo pierda su elasticidad y al no poder distenderse al paso de la cabeza se desgarra. Así pues, la episiotomía o corte del perineo tiene dos indicaciones: primero, el tratamiento de una distocia perineo-vulvar y segundo, la profilaxia del desgarro perineal.

Desde este último punto de vista numerosos autores recomiendan practicar sistemáticamente la episiotomía en las primíparas, fundándose en que, a pesar de que la piel y la mucosa del perineo no tengan solución de continuidad, la capa músculo-aponeurótica sufre rupturas no visibles, pero que impiden que estos músculos vuelvan a tener, en el futuro, la consistencia suficiente para ejercer su papel de diafragma pélvico.

Sin llegar a estos extremos nosotros pensamos que no debe insistirse tanto en la llamada defensa del perineo, sino que tan pronto como se note un retardo en el paso de la cabeza a través de la vulva o un adelgazamiento excesivo del perineo entre la horquilla y el ano, debe practicarse la episiotomía. Se han señalado como tipos de episiotomía según el sitio donde se practiquen: episiotomía lateral, oblicua o mediana; la episiotomía lateral está abandonada por el temor de que el corte pueda interesar el bulbo de la vagina. La episiotomía oblicua se practica dirigiendo

el instrumento de corte, del contorno de la vulva hacia la tuberosidad del isquion.

Al nivel de la horquilla vulvar, se puede incidir dirigiendo el corte verticalmente llamándosele episiotomía media o dirigiéndolo un poco hacia afuera para que en caso de que se prolongue no vaya a interesar el esfínter del ano, llamándosele a este corte merio-lateral.

El momento para ejecutar la episiotomía es variable según su indicación; si se practica en un parto espontáneo con feto en presentación de vértice, se espera para ejecutarla hasta que el perineo haya llegado a su distensión máxima. Se considera que ha llegado este momento cuando la piel del perineo se ha puesto pálida por la isquemia, pero hay casos en que los tejidos son poco elásticos y la ruptura de la mucosa se inicia antes, lo cual se manifiesta por la aparición de un hilito de sangre que sale por la horquilla vulvar al pasar una contracción expulsiva. Esto nos indica que se ha roto el anillo himeneal y que un desgarro es inevitable. Por lo tanto hay que practicar la episiotomía.

Si se trata de una intervención obstétrica, algunos autores prefieren ejecutar la episiotomía como primer tiempo operatorio, antes de la introducción de la mano o de los instrumentos; inclusive algunos recomiendan, cuando se trata de una toma media o alta de forceps o de una extracción pélvica en primíparas, hacer episiotomía medio lateral y prolongar la incisión hasta la porción inferior de la vagina, (incisión para-vaginal de SCHUKART) para evitar el desgarro vaginal que es tan frecuente en estos casos.

También se hará precozmente la incisión cuando el motivo de ella sea la falta de elasticidad de los tejidos vulvo-perineales. El corte se hará con tijeras de punta roma y bien afiladas y su extensión variará según las circunstancias.

Si el corte se hace en la línea media, y el perineo está muy distendido, será suficiente con el corte longitudinal; pero si se trata de un perineo corto o poco distendido se prolongará este corte mediano hacia un lado, para evitar que al paso de la cabeza se desgarren el esfínter del ano y la mucosa rectal.

Si la enferma no está bajo anestesia, el corte se hará en el momento de una contracción para que el dolor que produzca se confunda o se asocie con el dolor de la contracción.

SUTURA PERINEAL

Si durante el parto se ha practicado una episiotomía o se ha producido un desgarro perineal, hay que proceder a su sutura inmediata.

Hay quien recomienda ejecutar esta sutura antes de la salida de la placenta teniendo en cuenta que ésta puede tardar un tiempo más o menos largo para salir; pero este modo de proceder tiene inconveniente; el primero es que una placenta muy voluminosa puede distender demasiado la vulva y aflojar las suturas o provocar su arrancamiento; el segundo y más importante es que, cualquier incidente o accidente del parto secundino, puede requerir la introducción de la mano a la cavidad uterina a través de la vulva; con lo cual casi seguramente se destruye una parte de las suturas y se laceran los tejidos.

Teniendo en cuenta la tendencia actual de abreviar el parto secundino consideramos preferible ejecutar la sutura perineal después de que ha salido la placenta y de que se ha logrado la hemostasia de los senos placentarios.

La técnica de la sutura es idéntica en los casos de episiotomía media y de desgarro. En los casos de episiotomía medio lateral la diferencia consiste únicamente en el cuidado que hay que poner al afrontar dos colgajos de longitud diferente. Antigüamente se acostumbraba hacer la sutura perineal en un solo plano, para lo cual se utilizaban enormes agujas, que podían cargar en su curvatura la totalidad de los tejidos del perineo. Este modo de proceder se justificaba por el hecho de que las suturas se hacían sin anestesia. Pero en la época actual, en que la mayoría de los partos se atienden con anestesia general o anestesia regional del piso pélvico o que se pueden anestesiar localmente los tejidos que se van a suturar, ya no se justifica este modo de proceder. Si alguien lo ejecuta, no es por considerarlo bueno, sino por rápido y fácil.

Hay que suturar el perineo por planos; ejecutando primero la sutura de los músculos en uno o dos planos, luego se sutura la mucosa y por último la aponeurosis superficial y la piel.

Es requisito esencial no dejar espacios muertos y, por lo tanto, al ejecutar el primer plano, debe tenerse cuidado en cargar con la aguja los tejidos del fondo de la incisión o desgarro. Algunos autores recomiendan

que un ayudante introduzca su índice izquierdo en el recto para levantar el fondo de la herida y facilitar su toma por la aguja.

Al ejecutar los siguientes planos de sutura se tomará en la línea media una pequeña porción de tejidos de la sutura subyacente.

Con respecto al tipo de sutura, algunos hacen puntos en 8, otros en surgete. Nosotros preferimos los puntos separados anudados sin mucho esfuerzo, para no estrangular los tejidos.

Desde hace algún tiempo el cierre de los planos superficiales, tejido celular y piel, lo hacemos iniciando un surgete en la unión de la piel y la mucosa y adosados al tejido celular; al llegar al límite inferior de la herida regresamos con la misma hebra haciendo una sutura intradérmica de la piel que terminamos donde se inició la sutura profunda. Con este modo de proceder se evitan a la paciente las molestias que causa la estrangulación de los puntos separados que se usan ordinariamente, y el dolor más o menos ligero que se produce al quitar los puntos.

Cuando se ha roto el esfínter del ano, hay que ejecutar un tiempo especial para su reparación, teniendo en cuenta que su ruptura casi nunca es en la línea media y que al romperse sus cabos se retraen extraordinariamente. Por lo tanto hay que buscarlos en una depresión de los tejidos a los lados del ano y suturarlos con dos o tres puntos para lograr su afrontamiento correcto.

Si la sutura ha interesado la pared rectal se hará un tiempo especial para suturarla. Unos autores preconizan la sutura con puntos separados de la totalidad de la pared del recto, entrando la aguja por la mucosa y volviendo a salir por ella del lado opuesto, de modo que los nudos queden en el interior del recto. Otros toman tan sólo la pared muscular del recto sin coger la mucosa y hacen los nudos hacia afuera de la cavidad rectal.

PERINOPLASTIA INTRA PARTUM

Finalmente debemos mencionar la intervención que COSTELLO llama perinorrafia puerperal y a la cual nuestro compañero LÓPEZ DE NAVA llama perino-plastia intra-partum; nombre que nos parece más adecuado, pues no se trata de suturar un perineo roto; sino de

reconstruir un perineo insuficiente por desgarro antiguo y se le llama intra-partum por ser hecha durante el parto.

Como el nombre lo indica, se trata de restaurar durante el parto un perineo deficiente por desgarro en partos anteriores.

Para esto, durante el período expulsivo, cuando la cabeza comienza a distender el piso perineal se hace un corte con bisturí o con tijeras romas en el límite de la mucosa y la piel del perineo en semi-círculo que va de los restos de carúntulas himeneales de un lado hasta el lado opuesto. El corte en este momento tiene por objeto que la cabeza con sus movimientos de vaivón durante la expulsión haga el despegamiento entre la piel y la mucosa.

Una vez terminado el parto, se procede a suturar la mucosa con catgut crómico No. "0" ya sea en puntos separados o con surgete. Luego se buscan los músculos elevadores que pueden descubrirse disociando los tejidos a los dedos de la herida con pinzas de Kocher, que se hacen penetrar un poco y luego se abren. Entonces se pasan varios puntos separados de arriba hacia abajo tomando los músculos elevadores. Si hay inconsistencia del esfínter anal se buscarán los cabos rotos del esfínter y se suturarán.

Luego se anudan los puntos puestos sobre los elevadores del ano de abajo hacia arriba y antes de anudar el último, se introducen dentro de la vagina tres dedos, para juzgar el calibre de ella; pues hay que tener en cuenta que todos los tejidos van a sufrir la involución del puerperio y si al momento de suturar no se deja bien amplia la vagina, al terminar el puerperio puede quedar una estenosis en el introito, que dificulta las relaciones sexuales constituyendo esto un serio problema para la mujer y el marido.

Así pues una vez cerciorados que aun suturando el punto muscular más alto, se obtiene una amplitud suficiente, se procede a suturar los planos superficiales en la forma que ya se describió al hablar de las suturas perineales.

Las personas que han empleado este modo de proceder lo consideran eficaz, inocuo y poco sangrante. En México, LÓPEZ DE NAVA lo ha empleado en 23 ocasiones obteniendo 21 cicatrizaciones por primera intención.

Nosotros lo hemos empleado en algunas ocasiones encontrándolo de ejecución fácil pero en el puerperio hemos notado edema subcutáneo en el lugar de la sutura y dolor más intenso que en la sutura de los desgarros y episiotomías.



Índice de materias del volumen 74, 2006

A

Actividad e inactividad física en las mujeres que trabajan en los servicios de salud, Urbicio Venegas Ochoa, Carlos Llerenas Tejeda, Arnoldo Aguayo Godínez, Juan Carlos Navarro Solares, Johana Corbalá Solares, Armando Campos, Carlos Navarro Núñez. 2006;74:471-5.

Alteraciones tubo-ováricas que determinan esterilidad e infertilidad, Alfonso Álvarez Bravo. 2006;74:552-5.

Análisis de la prescripción y gasto de medicamentos en ginecoobstetricia en unidades médicas del noroccidente del IMSS, Luis Guillermo Torres Gómez, José Luis Canales Muñoz. 2006;74:410-7.

Análisis de los resultados perinatales de los primeros cinco años del funcionamiento de una clínica de atención para adolescentes embarazadas, Josefina Lira Plascencia, Héctor Oviedo Cruz, Luis A. Simón Pereira, Claudia Dib Schekaiban, Juan M. Grosso Espinoza, Francisco Ibargüengoitia Ochoa, Roberto Ahued Ahued. 2006;74:241-6.

Angiofibroma celular de la vulva. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía, Alejandro Hernández Monge, Isaías Estrada Moscoso, Patricia Márquez Iribe, José Alanis Fuentes, Ruth Pacheco Pineda. 2006;74:499-502.

C

Cambios funcionales en la uretra secundarios al parto *vs* cesárea. Demostración con la perfilometría dinámica, Salvador Rafael Solano Sánchez, María del Pilar Velásquez Sánchez, Jorge Kunhardt Rasch. 2006;74:193-8.

Cambios seminales relacionados con embarazo espontáneo en pacientes con antecedente de infertilidad,

Armando Juárez Bengoa, Joaquín P. Fernández Larrios, Juan Carlos Rojas Ruiz, José Roberto Silvestre Tomassoni, Carlos Arturo Villanueva Díaz, José Arias Hernández, Mirna Guadalupe Echevarría Sánchez. 2006;74:48-54.

Cardiopatía y embarazo, Humberto Cano López, Humberto Eugenio Cano Aguilar, Fabio Dorian Cano Aguilar. 2006;74:153-7.

Cirugía de los tumores y secuelas infecciosas del aparato genital durante el embarazo, Oscar Agüero. 2006;74:284-7.

Cirugía en el parto vaginal, José Rábago. 2006;74:678-82.

Cirugía menor en obstetricia, Abelardo Salas Guerra. 2006;74:340-1.

Cómo estudio la fertilidad de una pareja, Carlos Gerardo Salazar López Ortiz. 2006;74:338-9.

Cómo los estudios del proceso de la reproducción contribuyeron a la aparición de la neuroendocrinología, Arturo Zárate, Renata Saucedo, Marcelino Hernández. 2006;74:383-8.

Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio?, Carlos Briceño Pérez, Liliana Briceño Sanabria. 2006;74:537-45.

Corrección quirúrgica de la agenesia vaginal, Jesús Sánchez Contreras, Ignacio Pasos Romero, Jorge Celio Mancera, Luis Edmundo Hernández Viver. 2006;74:37-47.

Correlación estadística y pronóstica de la concentración sérica de inhibina basal con la respuesta y

calidad folicular en reproducción asistida, Julián Ruíz Anguas, Esperanza Carballo Mondragón, Leonor Durán Monterrosas, Clara Corona Lau, Samuel Karchmer Krivitzky. 2006;74:29-36.

Crecimiento intrauterino en un grupo seleccionado de gemelos peruanos, Manuel Ticona Rendón, Diana Huanco Apaza, Gina Rossi Blackwelder, Javier Gonzáles Rivera. 2006;74:144-52.

D

Desarrollo y validación de un modelo de cultivo *in vitro* para el estudio de la diferenciación del trofoblasto humano, Alfonso Martínez Flores, Jorge Beltrán Montoya, Alicia Ortega Aguilar, Felipe Vadillo Ortega. 2006; 74:657-65.

Diabetes gestacional. Diagnóstico en etapas tempranas del embarazo, Teresita Sandoval Rodríguez, Benjamín Oliva Figueroa. 2006;74:199-204.

Diagnóstico prenatal de la pentalogía de Cantrell concomitante con labio hendido bilateral. Reporte de un caso, Flavio Hernández Castro, Raúl Cortés Flores, Mauro Alberto Ochoa Torres, Ricardo J. Hernández Herrera, Sergio Luna García. 2006;74:546-50.

Diagnóstico y frecuencia de cardiopatía fetal mediante ecocardiografía en embarazos con factores de alto riesgo, Juan Carlos Hinojosa Cruz, Raúl San Luis Miranda, María Guadalupe Veloz Martínez, Edgardo Puella Tamara, Laura Guadalupe Arias Monroy, Abel Barra Urrutia, Nancy del Perpetuo Socorro Cetina Camara, Guadalupe del Ángel García, Gladis Alicia Gutiérrez González, Rosa Alicia Ramos García, Isela Santos Vera. 2006;74:645-56.

Disfunciones tiroideas y embarazo, Carlos Briceño Pérez, Liliana Briceño Sanabria. 2006;74:462-70.

E

Eclampsia: tratamiento con veratrum viride, procaína, sulfato de magnesio y dextrosa, Guillermo Alfaro de la Vega, ML Juárez, S.Inclán. 2006;74:68-73.

Ectopia cordis: manejo multidisciplinario con resultado exitoso, Servando Germán Serrano Gómez, Marco Tulio Bermúdez Sosa, Emigdio Palma Hernández, Luis Fernando del Castillo Salceda, Otto Pinzón Muslera, Bernardino Hernández Cortés, Gustavo Méndez Machado. 2006;74:439-43.

Efecto de los miomas intramurales y subserosos en los ciclos de fertilización *in vitro* y sus resultados perinatales, Alberto Ballesteros Manzo, Juan Carlos Barros Delgadillo, Senia Ochoa Rueda, Sergio Villalobos Acosta, Gerardo Barroso Villa, Víctor Sánchez Solís, Fernando Gaviño Gaviño. 2006;74:55-65.

Efecto del alfa dihidroergocriptina en pacientes con mastopatía fibroquística, Eugenio Castillo, Miguel Garibay, Felio Mirabent. 2006;74:580-4.

El balón térmico como alternativa terapéutica en la hemorragia uterina anormal, Humberto Cano López, Humberto Eugenio Cano Aguilar, Fabio Dorian Cano Aguilar. 2006;74:110-4.

Elaboración y validación de un índice para diagnóstico de preeclampsia, María Luisa Peralta Pedrero, María de los Ángeles Guzmán Ibarra, María Antonia Basavilvazo Rodríguez, Silvia Sánchez Ambríz, Agles Cruz Avelar, Roberto Lemus Rocha, María del Carmen Martínez García. 2006;74:205-14.

Elevada prevalencia de colonización por *Streptococcus* del grupo B en mujeres mexicanas embarazadas, María Hernández Trejo, Diana Soriano Becerril. 2006;74:139-43.

Embarazo cervical. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, Carlos Vidal Vizcaíno Magaña, José de Jesús Trujillo Gómez, Fernando Grover Páez. 2006;74:594-8.

Embarazo heterotópico, Oswaldo Gutiérrez Cruz, Guadalupe Romero Sánchez, Luis Velasco Pérez. 2006;74:389-93.

Endometriosis y consumo deficiente de moléculas antioxidantes relacionado con estrés oxidante

- periférico y peritoneal, César Ángel Hernández Guerrero, Lizbeth Bujalil Montenegro, Julio de la Jara Díaz, Jennifer Mier Cabrera, Patricia Bouchán Valencia. 2006;74:20-28.
- Enfermedad de membrana hialina: mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales, J. Jesús Pérez Molina, Olivia Blancas Jacobo, Juan Manuel Ramírez Valdivia. 2006;74:354-9.
- Enfermedad de Ofuji y embarazo. Comunicación de un caso, Héctor Israel Gutiérrez Gutiérrez, Mayra Judith Carrillo Iñiguez, Silvia Pestaña Mendoza, Mauricio Santamaría Ferreira. 2006;74:158-63.
- Epidemiología del cáncer de mama, Sergio A. Rodríguez Cuevas, Marino Capurso García. 2006;74:585-93.
- Estudio comparativo al azar entre los dispositivos intrauterinos Multiload Cu375 y TCu 380A, colocados durante el posparto, Roger Lara Ricalde, Gerardo Menocal Tobías, Carlos Ramos Pérez, Norma Velázquez Ramírez. 2006;74:306-11.
- Estudio comparativo de la prevalencia de vejiga hiperactiva en pacientes menores de 50 años con y sin hiperprolactinemia, Salvador Rafael Solano Sánchez, María Pilar Velázquez Sánchez, Silvia Rodríguez Colorado, Jorge Kunhardt Rasch. 2006;74:345-8.
- Estudio descriptivo de la población psiquiátrica del Instituto Nacional de Perinatología, José Gabriel Espíndola Hernández, Francisco Morales Carmona, Edgar Díaz Franco, Alejandro Escalante Varela, Diana Pimentel Nieto, Consuelo Henales Almaraz, Anna Cecilia Ibarra Medina Mora. 2006;74:476-82.
- Evaluación de un microarreglo de anticuerpos en fase sólida para el estudio de quimiocinas secretadas por la membrana corioamniótica, Nardhy Yadira Gómez López, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Jorge Beltrán Montoya, Felipe Vadillo Ortega. 2006;74:666-70.
- Evaluación del tratamiento con imiquimod en infección persistente por el virus del papiloma humano con el método de reacción en cadena de la polimerasa, Tomás Hernández Quijano, Berenice Illanes Aguiar, Natividad Salas Linares, Luz del Carmen Alarcón Romero, Marcelino Hernández Valencia. 2006;74:317-26.
- Evaluación terapéutica del cerclaje de urgencia. Análisis de una serie de casos, María Guadalupe Veloz Martínez, Vanessa Alejandra García Sosa, María de los Ángeles Guzmán Ibarra, Marcelino Hernández Valencia. 2006;74:360-6.
- Experiencia clínica de los anticonceptivos orales combinados (AOC) de baja dosis en México, Donato Saldívar Rodríguez, Juanita Vázquez, Roger Lara, Carlos Ramos, Josefina Lira, Ever Rodríguez, Jorge Romo. 2006;74:559-67.
- Expresión de Her2-Neu en adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas, Patrick Brück, Natalia Vilches Cisneros, Elizabeth Ramos López, Oralia Barboza Quintana, Jesús Ancer Rodríguez, Juan Pablo Flores Gutiérrez. 2006;74:516-22.
- F**
- Factores de riesgo prenatal en la muerte fetal tardía, J. Guadalupe Panduro Barón, María Dolores Vázquez Granados, J. Jesús Pérez Molina, Juan Francisco Castro Hernández. 2006;74:573-9.
- Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina, Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Ana Cecilia Molina Munguía, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño. 2006;74:611-25.
- Fisiopatología y atención nutricia de pacientes con diabetes gestacional, Otilia Perichart Perera, Paola Alonso de la Vega, Carlos Ortega González. 2006;74:218-23.

H

Hígado graso del embarazo. Exposición de dos casos y revisión de la literatura médica, Alejandro R. Pliego Pérez, José Octavio Zavala Soto, Raúl Rodríguez Ballesteros. 2006;74:164-9.

Hipogonadismo causado por el síndrome de Gorlin-Goltz, Olivia Marín Romero, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala Ruiz. 2006;74:493-8.

Historia natural del cáncer de mama, Arturo Novoa Vargas, Mariel Pliego Aguilar, Berenice Malagón Millán, Roberto Bustillos de Cima. 2006;74:115-20.

I

Identificación de la metaloproteasa de matriz extracelular-3 en la membrana fetal de la rata y su posible implicación en la rotura de las membranas corioamnióticas, Noemí Meraz Cruz, Jorge Beltrán Montoya, Guadalupe Estrada Gutiérrez, Felipe Vadillo Ortega. 2006;74:671-7.

Impacto de la obesidad pregestacional en el estado nutricional de mujeres embarazadas de la Ciudad de México, Otilia Perichart Perera, M Balas Nakash, E Schiffman Selechnik, M Serrano Ávila, Felipe Vadillo Ortega. 2006;74:77-88.

Incontinencia anal causada por un traumatismo obstétrico. Experiencia con la técnica de esfinteroplastia por superposición, Paulino Martínez Hernández Magro, Mario Alberto Godínez Guerrero, Eduardo Rivas Larrauri, David Herrera Huterer, Raúl Barrón Vega. 2006;74:418-23.

Infección del sitio quirúrgico. Experiencia de dos años en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México, Rafael Buitrón García, Martha López Delgado, Erich Basurto Kuba, Raúl Romero Cabello, Amancio Chessin, Jorge Carrasco Rendón. 2006;74:260-4.

L

La música de Mozart en el periodo prenatal, Ulises Reyes Gómez, Martha Patricia Hernández Rico,

Diana Reyes Hernández, Lidia Javier Hernández, Magdalena Ortiz Martínez. 2006;74:424-8.

La reacción acrosomal: cinco décadas después de su descubrimiento, Wálter D. Cardona Mara, Ángela Patricia Cadavid. 2006;74:282-3.

La relación médico-paciente: ¿una necesidad olvidada?, Juan Ramiro Ruiz Durá. 2006;74:429-34.

La terapia estrogénica de reemplazo, oral o transdérmica, reduce las concentraciones de interleucina-6, Renata Saucedo García, Lourdes Basurto Acevedo, Guadalupe Rico Rosillo, Rosa E. Galván, Arturo Zárate Treviño. 2006;74:133-8.

La vitamina C disminuye la síntesis de MMP-9 inducida con peróxido de hidrógeno en un modelo de estudio *in vitro* de membranas corioamnióticas, César Ángel Hernández Guerrero, María Eugenia Frigolet Vázquez Vela, Tomás Herrerías Cane-do, Héctor Flores Herrera, Noemí Meraz Cruz, 2006;74:3-12.

Leiomioma vaginal, Carlos Briceño Pérez, Liliana Briceño Sanabria, Juan Briceño Sanabria, Carlos Briceño Sanabria. 2006;74:277-81.

Los adelantos de la obstetricia en México, en los últimos cincuenta años, Isidro Espinosa y de los Reyes+. 2006;74:232-8.

Lugar de la cirugía en el aborto, Fernando Perera Castillo. 2006;74:394-7.

M

Manejo activo de la rotura prematura de membranas en embarazos de 34 a 37 semanas, María Guadalupe Veloz Martínez, Jorge Bolaños Baños, María de los Ángeles Guzmán Ibarra, Oscar Arturo Martínez Rodríguez, José Antonio Páez Angulo, Marcelino Hernández Valencia. 2006;74:252-9.

Menarquia temprana como factor de riesgo de cáncer de mama, Jesús Estuardo Luján Irastorza, Francisco García Rodríguez, Gudelia Figueroa

Preciado, Imelda Hernández Marín, Aquiles R. Ayala. 2006;74:568-72.

Modificación del punto de corte en prueba de tamizaje para el diagnóstico de diabetes gestacional, María Guadalupe Syhomara Rodríguez González, Eduardo Ernesto Mejía Islas, Pablo Emilio Hernández Rojas, Rodolfo Leonel Vargas Ruiz, Arturo Novoa Razo, Eduardo Velarde Tirado. 2006;74:247-51.

Morbilidad materno fetal relacionada con el aplazamiento de la incapacidad laboral prenatal, Gustavo Romero Gutiérrez, Jesús Ignacio López Rodríguez, Alejandra Horna López, Ana Lilia Ponce Ponce de León, Juan Manuel Guízar Mendoza. 2006;74:349-53.

Morbilidad materno-fetal en embarazadas obesas, Gustavo Romero Gutiérrez, Francisco Javier Urbina Ortiz, Ana Lilia Ponce Ponce de León, Norma Amador. 2006;74:483-7.

Mortalidad neonatal en un hospital perinatal regional de Mérida, Yucatán, de 1995 al 2004 II. Análisis de causas y factores de riesgo, Lorenzo Osorno Covarrubias, Arlene Acosta Mass, Jorge Dávila Velázquez, Martha Gómez García, Nidia Diego Rodríguez, Manuel Echeverría Eguiluz. 2006;74:453-61.

Mortalidad neonatal en un hospital perinatal regional en Mérida, Yucatán, de 1995 al 2004 I. Análisis de las tasas crudas y específicas, Lorenzo Osorno Covarrubias, Arlene Acosta Mass, Jorge Dávila Velázquez, José Rodríguez Chapuz, Manuel Escamilla Sosa, Manuel Echeverría Eguiluz, 2006;74:401-9.

N

Nuca translúcida incongruente con embarazo gemelar monocigótico. Comunicación de un caso, Edward Araujo Júnior, Hélio Antonio Guimarães Filho, Elizabeth Sánchez de Ayub, Cláudio Rodrigues Pires, Sebastião Marques Zanforlin Filho. 2006;74:334-7.

O

Origen de la morbilidad neonatal, Rogelio Valdez González. 2006;74:215-7.

Oxitocina transvena umbilical para acortar el tercer periodo de trabajo de parto, Marisela Maciel Martínez, José Ángel López Farfán, Gloria Ramos Álvarez, Aurelio López Colombo. 2006;74:89-94.

P

Pacientes diabéticas embarazadas: experiencia institucional, Héctor Israel Gutiérrez Gutiérrez, Mayra Judith Carrillo Iñiguez, Silvia Pestaña Mendoza, Mauricio Santamaría Ferreira. 2006;74:187-92.

Pancreatitis hipertrigliceridémica durante el embarazo. Comunicación de un caso, Juan Torres Colores, Manuel Vadillo Buenfil, David González Bárcena. 2006;74:170-6.

Panhisterectomía radical con linfadenectomía pélvica en el tratamiento del cáncer del cuello uterino, Alfonso Álvarez Bravo. 2006;74:125-30.

Perfil sintomático en mujeres peri y posmenopáusicas, Alejandra Horna López, Gustavo Romero Gutiérrez, Melquíades Horna Quiroz, Juan Manuel Malacara Hernández, Elva Leticia Pérez Luque. 2006;74:312-6.

Perforación uterina y del yeyuno causada por un dispositivo intrauterino. Presentación de un caso con revisión de la literatura, Julio Rafael Velázquez Velasco, Pablo Vilchis Nava, Roberto Armando Nevarez Bernal, Alberto Kably Ambe. 2006;74:435-8.

Piometra como complicación del cáncer cervicouterino invasor endocervical, Carlos Manuel Ortiz Mendoza, Norma Alicia Acosta Sánchez, Arturo Catarino Dircio. 2006;74:121-4.

Placenta previa acreta: un problema singular. Comunicación de dos casos y revisión de la bibliografía, Juan Manuel Medina Lomelí, Ana Isabel Hernández Estrada. 2006;74:599-604.

Prevalencia de incontinencia urinaria y anal en mujeres de la zona metropolitana de Guadalajara, Claudia Josefina Martínez Espinoza, Oscar Flores Carreras, Javier E. García de Alba García, Patricia

Inés Velázquez Castellanos, María Isabel González Ruiz, René Márquez Allegre. 2006;74:300-5.

Prevalencia de quistes simples de ovario diagnosticados por ultrasonido en mujeres posmenopáusicas, Jesús E. Luján Irastorza, Imelda Hernández Marín, Gudelia Figueroa Preciado, Aquiles R. Ayala. 2006;74:532-6.

Problemas quirúrgico-abdominales durante la gestación, excluyendo los órganos genitales, Guillermo Alamilla. 2006;74:503-6.

Procesos ginecológicos congénitos que pueden producir esterilidad o infertilidad y qué acción tiene la cirugía sobre ellos, Carlos D. Guerrero. 2006;74:605-8.

Procreación responsable, Carlos Fernández del Castillo S. 2006;74:488-92.

R

Receptividad endometrial: calificación numérica para el pronóstico de éxito en programas de reproducción asistida, Samuel Hernández Ayup, Roberto Santos Haliscak, Pedro Galache Vega, H. Flores Tamez, Sepúlveda González. 2006;74:13-19.

Restricción del crecimiento intrauterino grave de inicio temprano: una alternativa terapéutica, Mario Roberto Rodríguez Bosch, María de Lourdes Téllez Serna, Esperanza Bautista Gómez. 2006;74:640-4.

Resultado perinatal de las pacientes evaluadas por hipomotilidad fetal, Berenice Velásquez Torres, José Antonio Ramírez Calvo, Juan Manuel Gallardo Gaona, Sandra Acevedo Gallegos, Mario E. Guzmán. 2006;74:265-72.

Resultados clínicos del empleo de altas dosis de dietilstilbestrol en la amenaza de aborto, Luis Castelazo Ayala. 2006;74:444-9.

Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles, Juan Carlos Barros Delgadillo, Luz María Alvarado Méndez, Viridiana

Gorbea Chávez, Sergio Villalobos Acosta, Víctor Sánchez Solís, Gerardo Barroso Villa, Fernando Gaviño Gaviño. 2006;74:626-39.

Rotura hepática espontánea durante el embarazo. Serie de cuatro casos y revisión de la literatura médica, Alejandro Roberto Pliego Pérez, José Octavio Zavala Soto, Raúl Rodríguez Ballesteros, Francisco de Jesús Martínez Herrera, Alberto Porras Jiménez. 2006;74:224-31.

S

Secuelas quirúrgicas que pueden complicar la evolución del embarazo o del parto, Manuel Mateos Fournier. 2006;74:179-83.

Síndrome antifosfolípídico asociado con embarazo, Juan Fernando Romero Arauz, Ángel García Alonso López, Alma Lina Lara González, Patricia Rivera Velásquez, José Antonio Ayala Méndez. 2006;74:367-75.

Siringomas vulvares: informe de dos casos, Eduwiges Martínez Luna, Natalia Rebollo Domínguez, María Elisa Vega Memije, Roberto Arenas. 2006;74:273-6.

T

Taquipnea transitoria del recién nacido, factores de riesgo obstétricos y neonatales, J. Jesús Pérez Molina, Diana María Carlos Romero, Juan Manuel Ramírez Valdivia, Moisés Quiles Corona. 2006;74:95-103.

Tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica grave mediante paracentesis descompresiva y autotransfusión de líquido de ascitis, Alberto Kably Ambe, Julián Ruiz Anguas, Alejandra Sánchez de León. 2006;74:291-9.

U

Uso racional de la transfusión sanguínea: percepción de los pacientes y recomendaciones para su atención, Carlos Tena Tamayo, Jorge M. Sánchez González, Esther Mahuina Campos Castolo. 2006;74:523-31.

Utilidad actual de las pruebas diagnósticas de hiperandrogenismo, Jesús Estuardo Luján Irastorza,

Imelda Hernández Marín, Aquiles Ayala Ruíz.
2006;74:327-33.

Utilidad de la histeroscopia de consultorio, Alfredo
Saad Ganem, Carlos Gerardo Salazar López Ortiz,
Carlos Andrés Lejtik Alva, Pedro Quintero Bernal,
Jorge Palma Dorantes. 2006;74:104-9.

V

Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las
arterias uterina y umbilical durante el embarazo,

Néstor Medina Castro, Horacio Figueroa Diesel,
Mario Guzmán Huerta, Edgar Hernández Andrade.
2006;74:509-15.

Valores de referencia del índice de pulsatilidad y de
la velocidad máxima en la arteria cerebral media
fetal durante el embarazo normal, Néstor Medina
Castro, Horacio Figueroa Diesel, Edgar Hernández
Andrade. 2006;74:376-82.



Índice de autores del volumen 74, 2006

A

Acevedo Gallegos Sandra. 2006;74:265-72.
Acosta Mass Arlene. 2006;74:401-9, 453-61.
Acosta Sánchez Norma Alicia. 2006;74:121-4.
Aguayo Godínez Arnoldo. 2006;74:471-5.
Agüero Oscar. 2006;74:284-7.
Ahued Ahued Roberto. 2006;74:241-6.
Alamilla Guillermo. 2006;74:503-6.
Alanis Fuentes José. 2006;74:499-502.
Alarcón Romero Luz del Carmen. 2006;74:317-26.
Alfaro de la Vega Guillermo. 2006;74:68-73.
Alonso de la Vega Paolo. 2006;74:218-23.
Alvarado Méndez Luz María. 2006;74:626-39.
Álvarez Bravo Alfonso. 2006;74:125-30, 552-5.
Amador Norma. 2006;74:483-7.
Añer Rodríguez Jesús. 2006;74:516-22.
Araujo Júnior Edward. 2006;74:334-7.
Arenas Roberto. 2006;74:273-6.
Arias Hernández José. 2006;74:48-54.
Arias Monroy Laura Guadalupe. 2006;74:645-56.
Ayala Aquiles R. 2006;74:327-33, 493-8, 532-6, 568-72.
Ayala Méndez José Antonio. 2006;74:367-75.

B

Balas Nakash M. 2006;74:77-88.
Ballesteros Manzo Alberto. 2006;74:55-65.
Barboza Quintana Oralía. 2006;74:516-22.
Barra Urrutia Abel. 2006;74:645-56.
Barrón Vega Raúl. 2006;74:418-23.
Barros Delgadillo Juan Carlos. 2006;74:55-65, 611-25, 626-39.
Barroso Villa Gerardo. 2006;74:55-65, 611-25, 626-39.
Basavilvazo Rodríguez María Antonia. 2006;74:205-14.
Basurto Acevedo Lourdes. 2006;74:133-8.
Basurto Kuba Erich. 2006;74:260-4.
Bautista Gómez Esperanza. 2006;74:640-4.
Beltrán Montoya Jorge. 2006;74:657-65, 666-70, 671-7.
Bermúdez Sosa Marco Tulio. 2006;74:439-43.
Blancas Jacobo Olivia. 2006;74:354-9.
Bolaños Baños Jorge. 2006;74:252-9.
Bouchán Valencia Patricia. 2006;74:20-28.
Briceño Pérez Carlos. 2006;74:277-81, 462-70, 537-45.
Briceño Sanabria Carlos. 2006;74:277-81.

Briceño Sanabria Juan. 2006;74:277-81.
Briceño Sanabria Liliana. 2006;74:277-81, 462-70, 537-45.
Brück Patrick. 2006;74:516-22.
Buitrón García Rafael. 2006;74:260-4.
Bujalil Montenegro Lizbeth. 2006;74:20-28.
Bustillos de Cima Roberto. 2006;74:115-20.

C

Cadavid Ángela Patricia. 2006;74:282-3.
Campos Armando. 2006;74:471-5.
Campos Castolo Esther Mahuina. 2006;74:523-31.
Canales Muñoz José Luis. 2006;74:410-7.
Cano Aguilar Fabio Dorian. 2006;74:110-4, 153-7.
Cano Aguilar Humberto Eugenio. 2006;74:110-4, 153-7.
Cano López Humberto. 2006;74:110-4, 153-7.
Capurso García Marino. 2006;74:585-93.
Carballo Mondragón Esperanza. 2006;74:29-36.
Cardona Maya Wálter D. 2006;74:282-3.
Carlos Romero Diana María. 2006;74:95-103.
Carrasco Rendón Jorge. 2006;74:260-4.
Carrillo Iñiguez Mayra Judith. 2006;74:158-63, 187-92.
Castelazo Ayala Luis. 2006;74:444-9.
Castillo Eugenio. 2006;74:580-4.
Castro Hernández Juan Francisco. 2006;74:573-9.
Catarino Dircio Arturo. 2006;74:121-4.
Celio Mancera Jorge. 2006;74:37-47.
Cetina Camara Nancy del Perpetuo Socorro. 2006;74:645-56.
Corbalá Solares Johana. 2006;74:471-5.
Corona Lau Clara. 2006;74:29-36.
Cortés Flores Raúl. 2006;74:546-50.
Cruz Avelar Agles. 2006;74:205-14.
Chessin Amancio. 2006;74:260-4.

D

Dávila Velásquez Jorge. 2006;74:401-9, 453-61.
De la Jara Díaz Julio. 2006;74:20-28.
Del Ángel G Guadalupe. 2006;74:645-56.
Del Castillo Salceda Luis Fernando. 2006;74:439-43.
Delgado Urdapilleta Jorge. 2006;74:66-67, 131-2, 609-10.
Díaz Franco Edgar. 2006;74:476-82.

Dib Schekaiban Claudia. 2006;74:241-6.
 Diego Rodríguez Nidia. 2006;74:453-61.
 Durán Monterrosas Leonor. 2006;74:29-36.

E

Echevarría Sánchez Mirna Guadalupe. 2006;74:48-54.
 Echeverría Eguiluz Manuel. 2006;74:401-9, 453-61.
 Escalante Varela Alejandro. 2006;74:476-82.
 Escamilla Sosa Manuel. 2006;74:401-9.
 Espíndola Hernández José Gabriel. 2006;74:476-82.
 Espinosa y de los Reyes Isidro. 2006;74:232-8.
 Estrada Gutiérrez Guadalupe. 2006;74:666-70, 671-7.
 Estrada Moscoso Isaías. 2006;74:499-502.

F

Fernández del Castillo S Carlos. 2006;74:1, 75-76, 185-6, 239-40, 289-90, 343-4, 399-400, 451-2, 488-92, 557-8.
 Fernández Larios Joaquín P. 2006;74:48-54.
 Figueroa Diesel Horacio. 2006;74:376-82, 509-15.
 Figueroa Preciado Gudelia. 2006;74:532-6, 568-72.
 Flores Carreras Oscar. 2006;74:121-4.
 Flores Gutiérrez Juan Pablo. 2006;74:516-22.
 Flores Herrera Héctor. 2006;74:3-12.
 Flores Tamez H. 2006;74:13-19.
 Frigolet Vázquez Vela María Eugenia. 2006;74:3-12.

G

Galache Vega Pedro. 2006;74:13-19.
 Galván Rosa E. 2006;74:133-8.
 Gallardo Gaona Juan Manuel. 2006;74:265-72.
 García Alonso López Ángel. 2006;74:367-75.
 García de Alba García Javier E. 2006;74:121-4.
 García Rodríguez Francisco. 2006;74:568-72.
 García Sosa Vanesa Alejandra. 2006;74:360-6.
 Garibay Miguel. 2006;74:580-4.
 Gaviño Gaviño Fernando. 2006;74:55-65, 611-25, 626-39.
 Godínez Guerrero Mario Alberto. 2006;74:418-23.
 Gómez García Martha. 2006;74:453-61.
 Gómez López Nardhy Yadira. 2006;74:666-70.
 Gonzáles Rivera Javier. 2006;74:144-52.
 González Bárcena David. 2006;74:170-6.
 González Ruiz María Isabel. 2006;74:121-4.
 Gorbea Chávez Viridiana. 2006;74:626-39.
 Grosso Espinoza Juan M. 2006;74:241-6.
 Grover Páez Fernando. 2006;74:594-8.
 Guerrero Carlos D. 2006;74:605-8.
 Guimarães Filho Hélio Antonio. 2006;74:334-7.
 Guízar Mendoza Juan Manuel. 2006;74:349-53.

Gutiérrez Cruz Oswaldo. 2006;74:389-93.
 Gutiérrez González Gladis Alicia. 2006;74:645-56.
 Gutiérrez Gutiérrez Héctor Israel. 2006;74:158-63, 187-92.
 Guzmán Huerta Mario E. 2006;74:265-72, 509-15.
 Guzmán Ibarra María de los Ángeles. 2006;74:205-14, 252-9, 360-6.

H

Henales Almaraz Consuelo. 2006;74:476-82.
 Hernández Andrade Edgar. 2006;74:376-82, 509-15.
 Hernández Ayup Samuel. 2006;74:13-19.
 Hernández Castro Flavio. 2006;74:546-50.
 Hernández Cortés Bernardino. 2006;74:439-43.
 Hernández Estrada Ana Isabel. 2006;74:599-604.
 Hernández Guerrero César Ángel. 2006;74: 3-12, 20-28.
 Hernández Herrera Ricardo J. 2006;74:546-50.
 Hernández Marcelino. 2006;74:383-8.
 Hernández Marín Imelda. 2006;74:327-33, 493-8, 532-6, 568-72.
 Hernández Monge Alejandro. 2006;74:499-502.
 Hernández Quijano Tomás. 2006;74:317-26.
 Hernández Rico Martha Patricia. 2006;74:424-8.
 Hernández Rojas Pablo Emilio. 2006;74:247-51.
 Hernández Trejo María. 2006;74:139-43.
 Hernández Valencia Marcelino. 2006;74:252-9, 317-26, 360-6.
 Hernández Vivar Luis Edmundo. 2006;74:37-47.
 Herrera Huterer David. 2006;74:418-23.
 Herrerías Canedo Tomás. 2006;74:3-12.
 Hinojosa Cruz Juan Carlos. 2006;74:645-56.
 Horna López Alejandra. 2006;74:312-6, 349-53.
 Horna Quiroz Melquíades. 2006;74:312-6.
 Huanco Apaza Diana. 2006;74:144-52.

I

Ibargüengoitia Ochoa Francisco. 2006;74:241-6.
 Ibarra Medina Mora Anna Cecilia. 2006;74:476-82.
 Illanes Aguiar Berenice. 2006;74:317-26.
 Inclán S. 2006;74:68-73.

J

Javier Hernández Lidia. 2006;74:424-8.
 Juárez Bengoa Armando. 2006;74:48-54.
 Juárez ML. 2006;74:68-73.

K

Kably Ambe Alberto. 2006;74:291-9, 435-8.
 Karchmer Krivitzky Samuel. 2006;74:29-36.

Kunhardt Rasch Jorge. 2006;74:193-8, 345-8.

L

Lara González Alma Lina. 2006;74:367-75.
Lara Ricalde Roger. 2006;74:306-11, 559-67.
Lejtik Alva Carlos Andrés. 2006;74:104-9.
Lemus Rocha Roberto. 2006;74:205-14.
Lira Plascencia Josefina. 2006;74:241-6, 559-67.
López Colombo Aurelio. 2006;74:89-94.
López Delgado Martha. 2006;74:260-4.
López Farfán José Ángel. 2006;74:89-94.
López Rodríguez Jesús Ignacio. 2006;74:349-53.
Luján Irastorza Jesús Estuardo. 2006;74:327-33, 532-6, 568-72.
Luna García Sergio. 2006;74:546-50.
Llerenas Tejeda Carlos. 2006;74:471-5.

M

Maciel Martínez Marisela. 2006;74:89-94.
Malacara Hernández Juan Manuel. 2006;74:312-6.
Malagón Millán Berenice. 2006;74:115-20.
Marín Romero Olivia. 2006;74:493-8.
Marques Zanforlin Filho Sebastião. 2006;74:334-7.
Márquez Allegre René. 2006;74:300-5.
Márquez Iribe Patricia. 2006;74:499-502.
Martínez Espinoza Claudia Josefina. 2006;74:121-4.
Martínez Flores Alfonso. 2006;74:657-65.
Martínez García María del Carmen. 2006;74:205-14.
Martínez Hernández Magro Paulino. 2006;74:418-23.
Martínez Herrera Francisco de Jesús. 2006;74:224-31.
Martínez Luna Eduwiges. 2006;74:273-6.
Martínez Rodríguez Oscar Arturo. 2006;74:252-9.
Mateos Fournier Manuel. 2006;74:179-83.
Medina Castro Néstor. 2006;74:376-82, 509-15.
Medina Lomelí Juan Manuel. 2006;74:599-604.
Mejía Islas Eduardo Ernesto. 2006;74:247-51.
Méndez Machado Gustavo. 2006;74:439-43.
Menocal Tobías Gerardo. 2006;74:306-11.
Meraz Cruz Noemí. 2006;74:3-12, 671-7.
Mier Cabrera Jennifer. 2006;74:20-28.
Mirabent Felio. 2006;74:580-4.
Molina Murguía Ana Cecilia. 2006;74:611-25.
Morales Carmona Francisco. 2006;74:476-82.

N

Navarro Núñez Carlos. 2006;74:471-5.
Navarro Solares Juan Carlos. 2006;74:471-5.
Nevarez Bernal Roberto Armando. 2006;74:435-8.
Novoa Razo Arturo. 2006;74:247-51.
Novoa Vargas Arturo. 2006;74:115-20.

O

Ochoa Rueda Senia. 2006;74:55-65.
Ochoa Torres Mauro Alberto. 2006;74:546-50.
Oliva Figueroa Benjamín. 2006;74:199-204.
Ortega Aguilar Alicia. 2006;74:657-65.
Ortega González Carlos. 2006;74:218-23.
Ortiz Martínez Magdalena. 2006;74:424-8.
Ortiz Mendoza Carlos Manuel. 2006;74:121-4.
Osorno Covarrubias Lorenzo. 2006;74:401-9, 453-61.
Oviedo Cruz Héctor. 2006;74:241-6.

P

Pacheco Pineda Ruth. 2006;74:499-502.
Páez Angulo José Antonio. 2006;74:252-9.
Palma Dorantes Jorge. 2006;74:104-9.
Palma Hernández Emigdio. 2006;74:439-43.
Panduro Barón J. Guadalupe. 2006;74:573-9.
Pasos Romero Ignacio. 2006;74:37-47.
Peralta Pedrero María Luisa. 2006;74:205-14.
Perera Castillo Fernando. 2006;74:394-7.
Pérez Luque Elva Leticia. 2006;74:312-6.
Pérez Molina J. Jesús. 2006;74:95-103, 354-9, 573-9.
Perichart Perera Otilia. 2006;74:77-88, 218-23.
Pestaña Mendoza Silvia. 2006;74:158-63, 187-92.
Pimentel Nieto Diana. 2006;74:476-82.
Pinzón Musiera Otto. 2006;74:439-43.
Pliego Aguilar Mariel. 2006;74:115-20.
Pliego Pérez Alejandro Roberto. 2006;74:164-9, 224-31.
Ponce Ponce de León Ana Lilia. 2006;74:349-53, 483-7.
Porras Jiménez Alberto. 2006;74:224-31.
Puello Tamara Edgardo. 2006;74:645-56.

Q

Quiles Corona Moisés. 2006;74:95-103.
Quintero Bernal Pedro. 2006;74:104-9.

R

Rábago José. 2006;74:678-82.
Ramírez Calvo José Antonio. 2006;74:265-72.
Ramírez Valdivia Juan Manuel. 2006;74:95-103, 354-9.
Ramos Álvarez Gloria. 2006;74:89-94.
Ramos Carlos. 2006;74:559-67.
Ramos García Rosa Alicia. 2006;74:645-56.
Ramos López Elizabeth. 2006;74:516-22.
Ramos Pérez Carlos. 2006;74:306-11.
Rebollo Domínguez Natalia. 2006;74:273-6.
Reyes Gómez Ulises. 2006;74:424-8.
Reyes Hernández Diana. 2006;74:424-8.

Rico Rosillo Guadalupe. 2006;74:133-8.
 Rivas Larrauri Eduardo. 2006;74:418-23.
 Rivera Velásquez Patricia. 2006;74:367-75.
 Rodrigues Pires Cláudio. 2006;74:334-7.
 Rodríguez Ballesteros Raúl. 2006;74:164-9, 224-31.
 Rodríguez Bosch Mario Roberto. 2006;74: 640-4.
 Rodríguez Colorado Silvia. 2006;74:345-8.
 Rodríguez Cuevas Sergio A. 2006;74:585-93.
 Rodríguez Chapuz José. 2006;74:401-9.
 Rodríguez Ever. 2006;74:559-67.
 Rodríguez González María Guadalupe Syhomara. 2006;74:247-51.
 Rojas Ruiz Juan Carlos. 2006;74:48-54, 611-25.
 Romero Arauz Juan Fernando. 2006;74:367-75.
 Romero Cabello Raúl. 2006;74:260-4.
 Romero Gutiérrez Gustavo. 2006;74:312-6, 349-53, 483-7.
 Romero Sánchez Guadalupe. 2006;74:389-93.
 Romo Jorge. 2006;74:559-67.
 Rossi Blackwelder Gina. 2006;74:144-52.
 Ruíz Anguas Julián. 2006;74:29-36, 291-9.
 Ruiz Durá Juan Ramiro. 2006;74:429-34, 551.

S

Saad Ganem Alfredo. 2006;74:104-9.
 Salas Guerra Abelardo. 2006;74:340-1.
 Salas Linares Natividad. 2006;74:317-26.
 Salazar López Ortiz Carlos Gerardo. 2006;74:104-9, 338-9.
 Saldívar Rodríguez Donato. 2006;74:559-67.
 San Luis Miranda Raúl. 2006;74:645-56.
 Sánchez Ambríz Silvia. 2006;74:205-14.
 Sánchez Contreras Jesús. 2006;74:37-47.
 Sánchez de Ayub Elizabeth. 2006;74:334-7.
 Sánchez de León Alejandra. 2006;74:291-9.
 Sánchez González Jorge M. 2006;74:523-31.
 Sánchez Solís Víctor. 2006;74:55-65, 611-25, 626-39.
 Sandoval Rodríguez Teresita. 2006;74:199-204.
 Santamaría Ferreira Mauricio. 2006;74:158-63, 187-92.
 Santos Haliscak Roberto. 2006;74:13-19.
 Santos Vera Isela. 2006;74:645-56.
 Saucedo García Renata. 2006;74:133-8, 383-8.
 Schiffman Selechnik E. 2006;74:77-88.
 Sepúlveda González. 2006;74:13-19.
 Serrano Ávila M. 2006;74:77-88.
 Serrano Gómez Servando Germán. 2006;74:439-43.
 Silvestre Tomassoni José Roberto. 2006;74:48-54.

Simón Pereira Lis A. 2006;74:241-6.
 Solano Sánchez Salvador Rafael. 2006;74:193-8, 345-8.
 Soriano Becerril Diana. 2006;74:139-43.

T

Téllez Serna María de Lourdes. 2006;74: 640-4.
 Tena Tamayo Carlos. 2006;74:523-31.
 Ticona Rendón Manuel. 2006;74:144-52.
 Torres Colores Juan. 2006;74:170-6.
 Torres Gómez Luis Guillermo. 2006;74:410-7.
 Trujillo Gómez José de Jesús. 2006;74:594-8.

U

Urbina Ortiz Francisco Javier. 2006;74:483-7.

V

Vadillo Buenfil Manuel. 2006;74:170-6.
 Vadillo Ortega Felipe. 2006;74:77-88, 657-65, 666-70, 671-7.
 Valdez González Rogelio. 2006;74:215-7.
 Vargas Ruiz Rodolfo Leonel. 2006;74:247-51.
 Vázquez Granados María Dolores. 2006;74:573-9.
 Vázquez Juanita. 2006;74:559-67.
 Vega Memije María Elisa. 2006;74:273-6.
 Velarde Tirado Eduardo. 2006;74:247-51.
 Velasco Pérez Luis. 2006;74:389-93.
 Velásquez Sánchez María del Pilar. 2006;74:193-8.
 Velásquez Torres Berenice. 2006;74:265-72.
 Velázquez Castellanos Patricia Inés. 2006;74:121-4.
 Velázquez Ramírez Norma. 2006;74:306-11.
 Velázquez Sánchez María Pilar. 2006;74:345-8.
 Velázquez Velasco Julio Rafael. 2006;74:435-8.
 Veloz Martínez María Guadalupe. 2006;74:252-9, 360-6, 645-56.
 Venegas Ochoa Urbicio. 2006;74:471-5.
 Vilches Cisneros Natalia. 2006;74:516-22.
 Vilchis Nava Pablo. 2006;74:435-8.
 Villalobos Acosta Sergio. 2006;74:55-65, 611-25, 626-39.
 Villalobos Román Manuel. 2006;74:177-8.
 Villanueva Díaz Carlos Arturo. 2006;74:48-54.
 Vizcaíno Magaña Carlos Vidal. 2006;74:594-8.

Z

Zárate Arturo. 2006;74:383-8.
 Zárate Treviño Arturo. 2006;74:133-8.
 Zavala Soto José Octavio. 2006;74:164-9, 224-31.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Instrucciones para los autores

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

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyas versiones más recientes se publican (en español) en Ginecología y Obstetricia de México (febrero y septiembre de 2003).

El envío del manuscrito implica que es un trabajo no publicado, excepto como resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados para su publicación, serán propiedad de Ginecología y Obstetricia de México y no podrán ser publicados (ni completos ni parcialmente) en ninguna otra parte, sin consentimiento escrito del editor y señalando el crédito respectivo. Los manuscritos no serán devueltos, por lo que se recomienda que el autor conserve una copia completa.

Ginecología y Obstetricia de México somete los artículos recibidos al proceso de revisión por pares abierta, por lo que cada trabajo es revisado al menos por dos árbitros experimentados.

Para la preparación de manuscritos, se ha integrado una lista de cotejo que el autor deberá seguir puntualmente antes de enviar su trabajo (Página 546). Ginecología y Obstetricia de México se reserva el derecho de hacer las modificaciones que considere pertinentes de acuerdo con su línea editorial. Los manuscritos que no se apeguen a estos lineamientos, serán rechazados y se devolverán al autor.

El manuscrito deberá ir acompañado de la cesión de derechos de autor, que se incluye en la página 696 (Favor de fotocopiarla y anexarla al manuscrito).

Lista de cotejo para los autores

Secciones Título

Por favor, marque con una cruz cada apartado que vaya cubriendo los requisitos especificados.

Preparación general del manuscrito

- Preparar original y tres copias completas, escritas a doble espacio, en papel blanco, tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm. Usar letra Arial, tamaño 11. Acompañar el manuscrito de la versión electrónica en disquete o en CD. Todas las hojas irán numeradas, de preferencia en el ángulo superior derecho. La extensión final del manuscrito debe ser de 10 a 20 cuartillas más cuadros y figuras.
- Cada sección del manuscrito irá en hoja separada: título, resúmenes, artículo (estructurado según el tipo de trabajo), referencias, cuadros, figuras (con sus respectivos pies).
- Las fotografías serán originales, acompañadas de una copia tamaño carta. En caso de enviarlas en archivo electrónico, deberán ser en formato tif, a 300 dpi, en disquete o CD independiente del archivo de texto general del trabajo.

- Título completo. Limitado a un renglón, no utilizar abreviaciones (en español y en inglés).
- Título corto. Para cornisas, limitado a la tercera parte de un renglón (o 45 caracteres).
- Autores. Nombre completo y apellidos de todos los autores. Adscripción de los autores. Lugar donde fue realizado el trabajo. Se consideran autores quienes contribuyeron al diseño del estudio, análisis de datos y redacción del manuscrito.
- Abreviaturas. Utilizar las de aceptación universal. En caso de recurrir a abreviaturas no convencionales, se incluirán en una lista, en orden alfabético.

Resúmenes

- Resumen en español, 200 a 250 palabras. Si el trabajo se presta al formato estructurado deberá ir en la secuencia de: objetivos, material (o pacientes) y método, resultados y conclusiones. En el resumen no se emplearán abreviaturas ni se citarán referencias. Incluirá de tres a diez palabras clave, siguiendo la nomenclatura del MESH.
- Abstract (Resumen en inglés). Con las mismas características del resumen en español (incluyendo palabras clave en inglés). Los trabajos que no incluyan Abstract, serán devueltos, sin revisión.

Tipo de publicaciones

Ginecología y Obstetricia de México publica cuatro categorías de trabajo:

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

Instructivo para autores

Texto

- Estructurado de acuerdo con las características del trabajo: introducción, objetivo, material y método, resultados, comentario, conclusiones, referencias bibliográficas.
- Describir los métodos estadísticos utilizados.
- Los fármacos y químicos deberán citarse por su nombre genérico.

Capítulos en libros

Velásquez Jones L. Referencias. En Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. 4a. edición. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999. p. 97-116.

Cuadros y figuras

- Cada uno en hoja separada, numerados según el orden en que aparecen en el texto.

Referencias bibliográficas

Las referencias no excederán de 10 y deberán incluir trabajos publicados en Ginecología y Obstetricia de México.

Contribución de los autores

- Citar las referencias en la secuencia en que aparecen en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis, colocados después del signo ortográfico que corresponda (es decir, después de coma, punto y coma o punto). Las comunicaciones personales y los datos que aún no se han publicado se mencionarán en el cuerpo del texto, pero no se incluirán como referencias.
- Las abreviaturas de las publicaciones serán las que utiliza el Index Medicus.

Junto con el manuscrito, el autor principal deberá describir, en una página por separado, la participación de cada uno de los autores (delante del nombre de cada colaborador, anotar el o los números que describan su contribución. Ejemplo: Dr. Alfonso Álvarez 1, 2, 6).

1. Conceptualización y diseño
2. Adquisición de una parte importante de datos
3. Análisis e interpretación de datos
4. Redacción del manuscrito
5. Revisión crítica del manuscrito
6. Asesoría estadística
7. Dar fundamento al proyecto o estudio
8. Supervisión (responsabilidad de todos los aspectos del proyecto o estudio)
9. Otras (especifique)

Lo anterior será publicado al final de cada artículo como *Contribución de los autores*.

Ejemplos

Artículos en revistas

Hernández M, Cuéllar Estrada J, Levario Carrillo M. Corioangioma gigante de la placenta: Informe de un caso. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 439-42.

Libros

Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. 4a. edición. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999. p. 109.

Envío

Datos personales del primer autor: Nombre, cargo, domicilio, teléfono, correo electrónico y fax.

Todos los manuscritos deberán ser enviados a:
Revista Ginecología y Obstetricia de México

Calle Nueva York Número 38
Colonia Nápoles. México, D.F.
C.P. 03810. MÉXICO

NIVELES DE EVIDENCIA

Los niveles de evidencia utilizados para los artículos de investigación en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO son:

- | | |
|------|--|
| I | Estudio con distribución aleatoria y controlado |
| II-1 | Estudio no-ciego con distribución aleatoria, controlado |
| II-2 | Estudio de cohorte o caso-control |
| II-3 | Observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos |
| III | Opinión de autoridades, suelen ser resultado de experiencia clínica o de un comité de opinión |

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

• TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

• NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

• LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

• TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

• VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____



CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

NUEVA YORK 38, COL. NÁPOLES, 03810, MÉXICO, DF

TEL./FAX: 5682-0156 / 5682-3895 / 5669-3743

consejog@prodigy.net.mx

www.consejogine.org.mx

CONVOCATORIA EXAMEN DE CERTIFICACIÓN PARA ESPECIALISTAS EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

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

EXAMEN ESCRITO
ENERO Y JULIO
DE CADA AÑO*

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

REQUISITOS:

1. Llenar la solicitud del Consejo

- Anotar la sede en donde desea presentar el examen.

2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):

- Título de Médico Cirujano.#
- Cédula profesional.#
- Constancia de aprobación del Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas.
- Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso. Si está cursando el cuarto año de la residencia, constancias respectivas expedidas por la sede hospitalaria y por la institución de educación superior que avala el curso.#

Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.

4. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,000.00.

REQUISITOS:

1. Llenar la solicitud del Consejo.

- Anotar la sede en donde desea presentar el examen.

2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):

- Constancia de aprobación del Examen Escrito del Consejo (3 años de vigencia).
- Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad.#
- Diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso.#

Deberá presentarse el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.

4. Una fotografía reciente tamaño diploma en blanco y negro con retoque (vestimenta formal).

5. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,000.00.

◀ NO SE RECIBIRÁ DOCUMENTACIÓN INCOMPLETA SIN EXCEPCIÓN ALGUNA ▶

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

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

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Director de exámenes

Dr. Luis Senties Cortina
Coordinador Ginecología y Obstetricia

Dr. Estanislao Díaz Barriga
Secretario



CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

NUEVA YORK 38, COL. NÁPOLES, 03810, MÉXICO, DF

TEL./FAX: 5682-0156 / 5682-3895 / 5669-3743

consejog@prodigy.net.mx

www.consejogine.org.mx

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

SEDE ÚNICA: MÉXICO, DF

EXAMEN ESCRITO Y ORAL:
ABRIL Y OCTUBRE*

REQUISITOS EXAMEN ESCRITO:

1. Llenar la solicitud del Consejo
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Constancia de Certificación en la especialidad de Ginecología y Obstetricia vigente.
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso. Si está cursando el segundo año de la residencia, constancias respectivas expedidas por la sede hospitalaria y por la institución de educación superior que avala el curso.## Deberá presentarse el documento original el día del examen.
3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,000.00.

REQUISITOS EXAMEN ORAL:

1. Llenar la solicitud del Consejo
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):
 - Constancia de aprobación del Examen Escrito del Consejo (3 años de vigencia).
 - Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso.## Deberá presentarse el documento original el día del examen.
3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.
4. Una fotografía reciente tamaño diploma en blanco y negro con retoque (vestimenta formal).
5. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,000.00.

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

* De acuerdo con el orden progresivo de inscripción.

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

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Director de exámenes

Dr. Estanislao Díaz Barriga
Secretario

www.nietoeditores.com.mx

Dr. Alberto Kably Ambe
Coordinador Biología de la Reproducción Humana

Dr. José Niz Ramos
Coordinador Medicina Materno Fetal



CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

NUEVA YORK 38, COL. NÁPOLES, 03810, MÉXICO, DF

TEL./FAX: 5682-0156 / 5682-3895 / 5669-3743

consejog@prodigy.net.mx

www.consejogine.org.mx

CONVOCATORIA EXAMEN DE CERTIFICACIÓN PARA ESPECIALISTAS EN UROLOGÍA GINECOLÓGICA

SEDE ÚNICA: MÉXICO, DF

EXAMEN ESCRITO Y ORAL: MAYO Y NOVIEMBRE*

REQUISITOS EXAMEN ESCRITO:

1. Llenar la solicitud del Consejo
2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):

- Constancia de Certificación en la especialidad de Ginecología y Obstetricia vigente.
- Constancia de especialista de la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avaló el curso. Si está cursando el segundo año de la residencia, constancias respectivas expedidas por la unidad hospitalaria y por la institución de educación superior que avala el curso. #

Deberá presentar el documento original el día del examen.

3. Por un periodo de dos años (1 de abril del 2006 al 31 de marzo del 2008) se podrá aceptar como candidato a examen al aspirante que no habiendo obtenido el grado de Especialista en Urología Ginecológica con reconocimiento de una Institución de educación superior, reúna los siguientes requisitos (adjuntar fotocopias):

- Ser especialista en Ginecología y Obstetricia con **RECERTIFICACIÓN VIGENTE**.
- Ser o haber sido Profesor Titular o Adjunto de un Curso Universitario y/o Institucional de la Especialidad en Urología Ginecológica o haber cursado por lo menos un curso formativo de un mínimo de cuatro meses de duración o varios cursos de educación continua que sumen un total de 50 horas de duración en el área respectiva.
- Demostrar dedicación al área de la especialidad por un mínimo de 5 años, tanto en el aspecto asistencial, como en el docente y en el de la investigación.
- Pertenecer a agrupaciones científicas nacionales o extranjeras dedicadas al estudio del área de la especialidad.
- Haber participado en foros académicos periódicos abocados al estudio de la especialidad.

4. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.

5. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,000.00.

REQUISITOS EXAMEN ORAL:

1. Llenar la solicitud del Consejo.

2. Fotocopia de los siguientes documentos (tamaño carta, legibles y sin manchas; los que tienen anverso y reverso, como los títulos y cédulas, en hojas separadas):

- Constancia de aprobación del Examen Escrito del Consejo (3 años de vigencia).
- Constancia de especialista otorgada por la institución donde realizó la especialidad y diploma de especialista de la institución de educación superior que avala el curso (por un periodo de dos años, 1 de abril del 2006 al 31 de marzo del 2008, este requisito no es indispensable). #

Deberá presentar el documento original el día del examen.

3. Una fotografía reciente tamaño infantil a color.

4. Una fotografía reciente tamaño diploma en blanco y negro con retoque (vestimenta formal).

5. **COMPROBANTE ORIGINAL** del depósito en efectivo en la cuenta maestra núm. 0443110648 de BBVA Bancomer a nombre del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. por la cantidad de \$2,500.00.

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

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

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

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Director de exámenes

Dr. Pablo Gutiérrez Escoto
Coordinador de Urología y Ginecología

Dr. Estanislao Díaz Barriga
Secretario